



№ 4 (50)  
жовтень 2017 р.  
12 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37634

# Онкологія

**ТЕЦЕНТРИК<sup>®</sup>**  
атезолізумаб



Подія

Достиження  
нейроонкології  
в Україні

Читайте на сторінці 9

Доктор медичних наук,  
професор  
Сергей Клименко

О реформе  
здравоохранения

Читайте на сторінці 14

Доктор медичних наук,  
професор  
Сергій Пащенко

Медична реабілітація  
в онкології

Читайте на сторінці 38

Доктор медичних наук,  
професор  
Галина Вакуленко

Малоінвазивна хірургія –  
потенційний стандарт  
хірургічного лікування  
в онкогінекології

Читайте на сторінці 43

Доктор медичних наук,  
професор  
Федір Костев

Роль та місце  
молекулярно-генетичних  
технологій у доклінічній  
діагностиці раку  
передміхурової залози

Читайте на сторінці 50

## ІМУНОТЕРАПІЯ – НОВА ЕРА В ОНКОЛОГІЇ<sup>1</sup> ТЕЦЕНТРИК<sup>®</sup>

- ПЕРШИЙ І ЄДИНИЙ зареєстрований PDL-1 інгібітор в імунотерапії раку<sup>2</sup>
- активує протипухлинну імунну відповідь<sup>3</sup>
- зменшує ріст пухлини<sup>3</sup>

Тецентрик<sup>®</sup>  
Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Діюча речовина: atezolizumab

Склад: 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 1200 мг атезолізумабу

Лікарська форма: концентрат для розчину для інфузії

Показання. Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хімотерапії, що включає препарати платини; спостерігається прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хімотерапії, що включає препарати платини. Лікування пацієнтів з метастатичним нєдрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хімотерапії, що включає препарати платини.

Протипоказання. Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату Тецентрик<sup>®</sup> становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або непереносимості токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик<sup>®</sup> не слід вводити внутрішньовенно струмно або болосно. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик<sup>®</sup> є рідиною від безбарвного до легка жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінені колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через крапельницю з чи без стерильним, априорним, з низьким рівнем зв'язування з білками вбудованим фільтром (розмір пор 0,2–0,22 мікрони). Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.

Приготування розчину. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик<sup>®</sup> є рідиною від безбарвного до легка жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінені колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. Підготуйте розчин для інфузії: наберіть 20 мл препарату Тецентрик<sup>®</sup> з флакона; розведіть в інфузійному пакеті із полівінілхлориду (PVC), поліетилену (PE) або поліолефіну (PO) об'ємом 250 мл, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій; препарат слід розводити лише 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій; змішайте розведений розчин шляхом обережного перевертання; не струшувати; утилізуйте використані або порожні флакони препарату Тецентрик<sup>®</sup>.

Препарат не містить консервантів. Розчин після приготування слід ввести негайно. Якщо розведений розчин препарату Тецентрик<sup>®</sup> не введений негайно, він може зберігатися при кімнатній температурі протягом не більше 6 годин з часу його приготування. Це включає зберігання при кімнатній температурі розчину для інфузії в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину; або в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C протягом не більше 24 годин. Не заморожувати. Не струшувати.

Побічна дія. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) у пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик<sup>®</sup>, були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). У пацієнтів з нєдрібноклітинним раком легень найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%).

Фармакологічні властивості. Атезолізумаб є неглікозильованим імунoglobulin IgG1 каппа, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антипідложної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогеничних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлинноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгибуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 2 роки.

Категорія відпуску: за рецептом.

Інформація наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату Тецентрик<sup>®</sup> міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01). Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Список використаної літератури:

1. D.Khalil et al., Advances in Cancer Research, Vol.128, 2015
2. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drz.com.ua>. Access May 2017
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик<sup>®</sup> (Наказ МОЗ України № 295 від 20.03.2017)

\* В Україні.

UA.TCN.17.005

ТОВ «Рош Україна»  
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33  
тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41;  
www.roche.ua;  
ukraine.medinfo@roche.com



# ВАШ ВИБІР

# ЙОГО

# МАЙБУТНЄ

## РеФакто® AF

### Мороктоког альфа (Moroctocog alfa) (рекомбінантний фактор коагуляції VIII)

РеФакто® AF забезпечує пацієнтів з гемофілією А доведеним гемостатичним захистом при профілактиці та лікуванні на вимогу<sup>1-3</sup> для впевненого та активного способу життя.

Завдяки інноваційному виробничому процесу з фокусом на очищення високого ступеню<sup>4</sup> РеФакто® AF надає кожному пацієнту впевненість у високій безпеці лікування.

1. Lusher JM, Lee CA, et al. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003;9:38-49. 2. Lusher JM&Roth DA. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrates in patients with severe haemophilia A: an update. *Haemophilia* 2005;11:292-293. 3. Courter SG&Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001;38(Supp; 4):52-59. 4. Kelley B, Jankowski M&Booth J. An improved manufacturing process for Xyntha/ReFacto AF. *Haemophilia* 2010;16:717-725

МІБП РеФакто® AF/ReFacto® AF фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний (мороктоког альфа). Порошок для розчину для ін'єкцій по 250 МО або 500 МО, або 1000 МО, або 2000 МО у флаконі по 10 мл із пробкою та з'ємною алюмінієвою пломбою; по 4 мл розчинника в попередньо наповненому шприці об'ємом 5 мл з поршнем та ковпачком-насадкою. 1 флакон з порошком, 1 попередньо наповнений шприц, стерильний адаптер до флакону, стерильний набір для інфузії, 2 тампони зі спиртом, пластир, марлеву подушечку, інструкцію для застосування медичного імунологічного препарату поміщають в пластиковий контейнер. Пластиковий контейнер вкладають у картонну коробку.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Показання для застосування.** Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (врожденний дефіцит фактора згортання крові VIII), в т.ч. при проведенні екстреного або планового хірургічного втручання. РеФакто® AF можна застосовувати у дітей будь-якого віку, включаючи немовлят. Не показаний для лікування хвороби Вільебранда. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря з досвідом лікування гемофілії А. Дозування та тривалість замісної терапії залежить від ступеню недостатності фактору VIII, локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Дози, що застосовуються, необхідно коригувати відповідно до клінічної відповіді пацієнта. За наявності інгібіторів може знадобитися застосування більш високих доз препарату або призначення відповідного специфічного лікування (для більш детальної інформації див. інструкцію про застосування). **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, а також пацієнтам з підвищеною чутливістю до білків хом'яка. **Побічна дія.** У дослідженнях РеФакто® AF дуже часто спостерігалися утворення інгібіторів фактору VIII, блювання. Часто – головний біль, кровотеча/гематома, нудота, артралгія, астенія, підвищення температури тіла, ускладнення доступу до судин (для більш детальної інформації див. інструкцію про застосування). **Особливості застосування.** Як і будь-які інші протеїнові препарати для внутрішньовенного введення, РеФакто® AF може викликати розвиток реакції гіперчутливості алергічного типу. Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів, які лікуються рекомбінантним фактором згортання крові VIII, щодо утворення інгібіторів, який здійснюється шляхом клінічного спостереження та за допомогою лабораторних аналізів. Застосовувати в період вагітності та годування груддю лише за наявності чітких показань. Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися. При лікуванні препаратом РеФакто® AF дітей молодшого віку може виникнути необхідність у застосуванні більш високих доз порівняно з тими, що застосовуються у дорослих пацієнтів і дітей старшого віку. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, включаючи інші інфузійні розчини. Під час клінічних досліджень не визначали необхідність коригування дози у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. **Фармакологічні властивості.** РеФакто® AF містить рекомбінантний фактор згортання крові VIII з видаленим В-доменом (мороктоког альфа). Мороктоког альфа – це глікопротеїн з приблизною молекулярною масою 170 000 Да, що складається з 1438 амінокислот. Функціональні характеристики РеФакто® А К подібні до характеристик ендогенного фактору VIII.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № 870/12 - 300200000 від 06.04.2012, 04.09.2015.

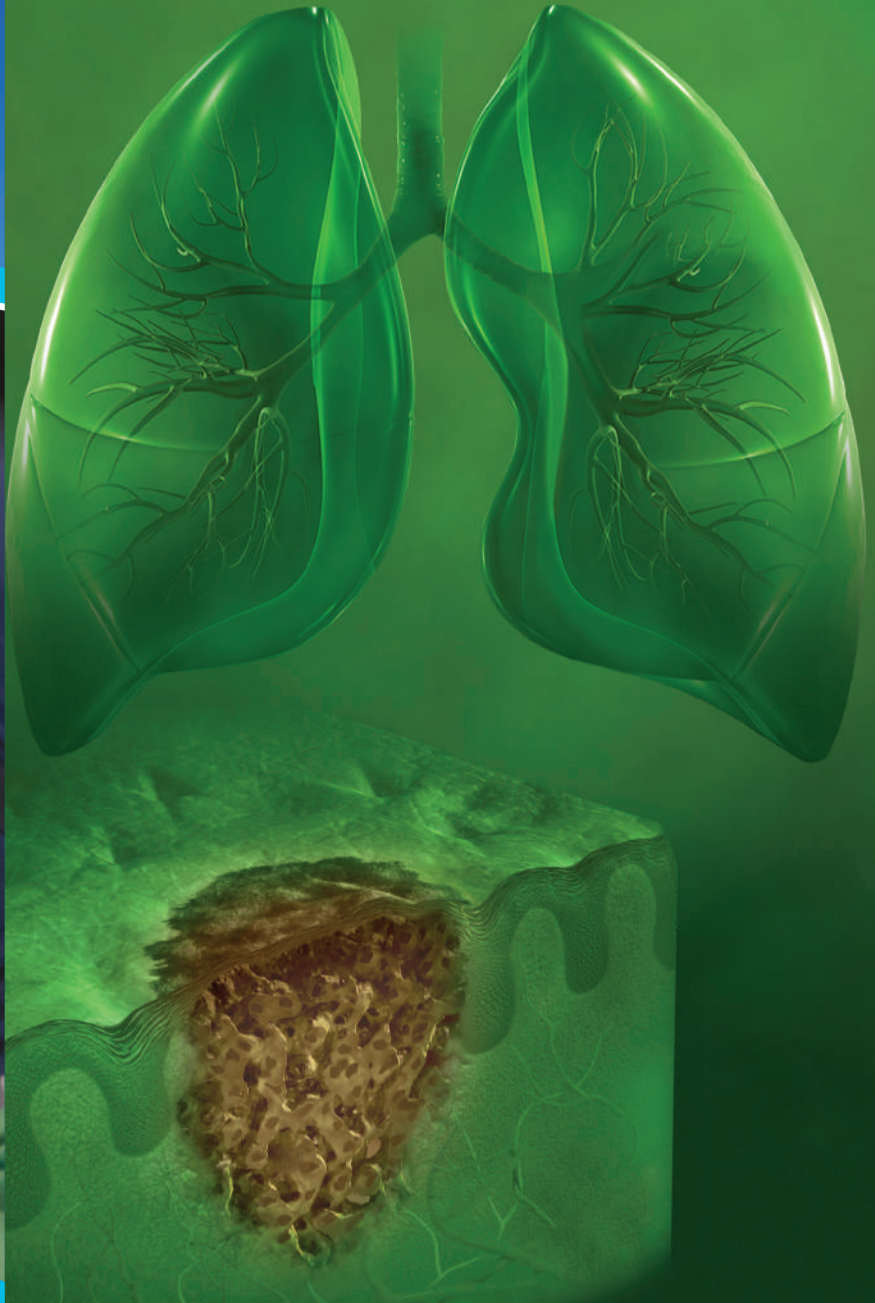


За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «Файзер Ейч.Сі.Пі.Корпорейшн» в Україні:  
03680, м. Київ, вул. М.Амосова, бізнес-центр «Горизонт Парк». Тел.: (044) 3916050. Факс: (044) 3916051

WUKREF0317012



**КІТРУДА®\***  
(пембролізумаб) 100 мг



**НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ**

**КЛЮЧ до нового рівня ВИЖИВАННЯ<sup>1-4</sup>**

- Монотерапія – нерезектабельної або метастатичної меланоми<sup>4</sup>**
- Монотерапія – першої лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли  $\geq 50\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR або ALK<sup>4</sup>**
- Монотерапія – локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли  $\geq 1\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або планову терапію при позитивних мутаціях EGFR або ALK<sup>4</sup>**

**КІТРУДА® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)**

Препарат Кітруда® показаний дорослим: як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія 1-ї лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли  $\geq 50\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; як монотерапія локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли  $\geq 1\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або таргетну терапію при позитивних мутаціях EGFR та/або ALK. **Противопоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки пембролізумабу при застосуванні чотирьох варіантів дозування препарату (2 мг/кг 1 раз у 3 тижні, 200 мг 1 раз у 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні) проводили в клінічних дослідженнях за участю 2 953 пацієнтів із меланою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями ( $>10\%$ ) при введенні пембролізумабу були втома (24%), висип (19%), свербіж (17%), діарея (12%), нудота (11%) і артралгія (10%). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. **Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією до застосування препарату КІТРУДА®.МСД не рекомендує застосовувати препарат в цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції до медичного застосування даного препарату.**

**Посилання:** 1. Robert C, Schachter J, Long GV та інші дослідники для KEYNOTE-006. Пембролізумаб в порівнянні з іпілімумабом у пацієнтів з меланою. N Eng J Med. 2015;372(26):2521-2532. 2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, та інші. Пембролізумаб в порівнянні з доцетакселом для раніше лікованих, PD-L1-позитивних пацієнтів з метастатичним або локально прогресуючим недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-010). Lancet. 2016; 387(10027): 1540–1550. 3. Martin Reck, Delvys Rodriguez-Abreu, Andrew G. Robinson та інші. Пембролізумаб в порівнянні з хіміотерапією у пацієнтів з PD-L1-позитивним недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-024). N Eng J Med. 2016; 375 (19): 1823–1833. 4. Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року.  
\* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Матеріал виготовлений: серпень 2017. Матеріал придатний до: серпень 2018.



ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх.  
Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.  
Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>.  
Авторські права © [2017] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



ONCO-1228230-0002





# «Ключевое событие в лечении рака: запуск Китруда® (пембролизумаб)»

Под таким многообещающим названием 23 сентября в г. Киеве состоялась конференция, посвященная перспективному направлению в лечении онкологических пациентов, а именно иммунотерапии (ИТ) и лончу препарата Китруда® (пембролизумаб) в первой линии терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Участники мероприятия окунулись в дух инновационности и высоких технологий уже с порога конференции. 300 врачей-онкологов из всех регионов Украины, ведущие международные ученые, формат научного ток-шоу с известными украинскими журналистами, клинические данные и кейсы пациентов, интерактив и практические вопросы – поистине компания MSD передала ключ препарата Китруда® врачам-онкологам.



Открыл конференцию приветственным словом руководитель онкологического подразделения компании MSD в регионе ЕЕМЕА Андриан Руджис: «Более 125 лет компания инвестирует в здоровье и жизнь людей. Сегодня мы живем во время революционных открытий, которые меняют ход истории, и особенно это важно для пациентов с онкологическими заболеваниями. Компания MSD проводит одну из самых масштабных мировых исследовательских кампаний в иммуноонкологии – более 500 исследований пембролизумаба как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для 30 видов рака. Все это дает возможность в будущем обеспечить доступ пациента к инновационному лечению». Руководитель департамента инновационных препаратов MSD в Украине Маргарита Огневенко отметила: «Актуальность проблемы рака стимулирует мировых ученых к новым открытиям, и фаворитом сегодня является иммуноонкология».

## Китруда® (пембролизумаб): первая линия терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого



Программу конференции открыл своим докладом президент ESMO 2015-2016 гг., руководитель Центра онкологических заболеваний г. Цюриха, заведующий Центром торакальной онкологии, профессор Rolf A. Stahel. Он напомнил, что клеточные и иммунные мутации при раке приводят к дисрегуляции размножения клетки и появлению новых протеинов: сегодня известно более 200 новых антигенов, связанных с развитием рака легкого.

В основе механизма ускользания от иммунного надзора лежит связывание PD-1 с лигандом PD-L1, который экспрессируется на поверхности опухолевой клетки, ингибирующий активацию Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли. Сегодня в клинической практике используются моноклональные антитела, направленные на CTLA-4, PD-1 и PD-L1, другие препараты находятся на стадии клинических исследований.

Докладчик напомнил данные исследования III фазы KEYNOTE-010, где рассматривалось преимущество препарата Китруда® (пембролизумаб) во второй линии терапии НМРЛ по сравнению с доцетакселом. В исследование были включены пациенты с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$ . Было отмечено длительное клиническое преимущество у пациентов с НМРЛ и экспрессией PD-L1, которые прошли лечение пембролизумабом. У пациентов, опухоли которых экспрессируют PD-L1  $>50\%$ , отмечено существенное увеличение медианы ОВ в группе пембролизумаба. Немаловажно, что долгосрочное наблюдение показало возникновение эффекта «плато выживаемости» на уровне 30% на фоне применения пембролизумаба во второй линии терапии. После прекращения лечения длительностью 2 года пациенты остаются в состоянии стойкой ремиссии.



В целом вторая линия терапии препаратом Китруда® (пембролизумаб) дает преимущество в выживаемости при сравнении с химиотерапией (ХТ), ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов и улучшением качества жизни.

Актуальным вопросом является отсутствие информации об оптимальной продолжительности лечения пациентов, которые отвечают на ИТ, поскольку большинство клинических исследований говорят о необходимости постоянного их применения в течение 2 лет. Существует потенциал при комбинировании с лучевой терапией (ЛТ), а также в случае метастазов в ЦНС. У пациентов с НМРЛ и ранее не лечеными метастазами в головном мозге отмечен объективный ответ на монотерапию пембролизумабом. После активации Т-клеток этот эффект может сохраняться даже при прекращении терапии.

Докладчик отметил, что в исследовании KEYNOTE-010 уровень ответа на ИТ с использованием препарата Китруда® (пембролизумаб) оценивался в зависимости от экспрессии PD-L1, частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  составила 30%, тогда как на фоне терапии доцетакселом – всего 9%.



Blank и Naanen из Иорданского института рака в 2016 г. представили иммунограмму рака, которая объединила различные биомаркеры, способные прогнозировать успешность ИТ. В иммунограмму были включены растворимые ингибиторы (ИЛ-6), уровень лактатдегидрогеназы, экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости и ФНО- $\gamma$ , мутационная нагрузка, уровень инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами, а также экспрессия PD-L1. Так, согласно результатам исследования KEYNOTE-001, в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 частота ответа составила 58,3%, тогда как у пациентов с низким уровнем экспрессии – всего 10%. Это согласуется с высоким показателем ОВ, согласно данным KEYNOTE-001, 60% пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$ , которые принимали пембролизумаб, живы в течение 2 лет. (Hui, 2017).

Ключевым исследованием, по результатам которого был одобрен препарат Китруда® (пембролизумаб) для использования в первой линии терапии метастатического НМРЛ, стало рандомизированное клиническое исследование III фазы KEYNOTE-024, где изучались эффективность и профиль безопасности пембролизумаба по сравнению с платиносодержащей ХТ. Было доказано, что монотерапия препаратом Китруда® (пембролизумаб) способствовала снижению риска прогрессирования заболевания на 50% и риска смерти – на 40%.

В это исследование были включены пациенты с высоким уровнем экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$ , которые не имели мутаций в генах EGFR или ALK и ранее не получали лечения по поводу НМРЛ. При этом ОВ по истечении 6 мес наблюдения составила 80% в группе пембролизумаба, по сравнению с 72% в группе пациентов, получавших ХТ. При дальнейшем наблюдении в течение 12 мес эти показатели достигли 70 и 54% соответственно. Частота объективного

ответа у пациентов, получавших пембролизумаб, составила 45 против 28% в группе ХТ, а показатель ВБП через 12 мес наблюдения – 48 и 15% соответственно.

Результаты исследования KEYNOTE-024 показали, что пембролизумаб эффективен в первой линии у пациентов с НМРЛ при экспрессии PD-L1  $>50\%$  и сегодня является единственным препаратом ингибитором PD-1/PD-L1, включенным в международные стандарты лечения NCCN в качестве ПЕРВОЙ линии терапии метастатического НМРЛ.

В настоящее время активно изучается возможность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек в комбинации с ХТ в первой линии у пациентов с НМРЛ поздних стадий. Так, рандомизированное исследование II фазы KEYNOTE-189 с включением пациентов вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 показывает перспективные результаты ЧОО в группе, получавшей пембролизумаб в комбинации с ХТ. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек на ранних стадиях заболевания (неoadъювантная терапия, консолидация после радиохимиотерапии, адъювант после полной резекции), а также в комбинации с ХТ находится в фазе изучения и сейчас уже показывает обнадеживающие результаты.

Актуальные вопросы лечения НМРЛ обсуждались во время панельной дискуссии, в которой вместе с профессором R.A. Stahel приняли участие заведующий кафедрой онкологии Запорожской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев, онколог торакального отдела Онкологического центра «Давидов» в медицинском центре им. Рабина Elizabeth Dudnik (Израиль), а также заведующая патоморфологическим отделением лаборатории CSD Health Care Елена Александровна Кошик.

Профессор R.A. Stahel подчеркнул, что иммунотерапия стала стандартом лечения пациентов с меланомой и НМРЛ, а в Швейцарии уже одобрено ее применение при раке мочевого пузыря, раке почки и болезни Ходжкина, и спектр показаний со временем расширится. Монотерапия препаратом Китруда® (пембролизумаб) является стандартом первой линии терапии метастатического НМРЛ, при этом открытым остается вопрос дальнейшего внедрения комбинаций иммунопрепаратов с препаратами других групп.



Профессор А.А. Ковалев отметил, что в Украине существует проблема с профилактикой и скринингом рака. Тем не менее тема ИТ важна для обсуждения и относится к новой эре противоопухолевой терапии, целью которой является не сама опухолевая клетка, а ее микроокружение. Получены поразительные результаты, которые вселяют оптимизм. На данном этапе следует определить предиктивные маркеры и ввести их в рутинную практику.

Как известно, при НМРЛ биопсийного материала очень мало, и это представляет определенную проблему. Согласно рекомендациям ESMO, иммуногистохимические исследования проводятся при НМРЛ только для дифференциальной диагностики аденокарциномы и плоскоклеточного рака, и показаны 3 теста: P-40, P-60 и определение уровня транскрипционного фактора.

Сегодня различают радиологический, клинический и патологический ответы на ИТ. Возможно следующей целью будет ответ по результатам жидкостной биопсии, определяемый как полное отсутствие циркулирующих иммунных клеток и опухолевой ДНК и свидетельствующий об излечении больных.

Е.А. Кошик пояснила, что тестирование PD-L1 проводится для того, чтобы определить пациентов, у которых клинический ответ на ИТ будет лучше, а также тех, у которых есть тенденция к какому-либо ответу на лечение.



**В Украине пациенты с НМРЛ, которым по рекомендации лечащего онколога может быть назначена ИТ, могут пройти бесплатный тест на биомаркер PD-L1, согласно программе бесплатного тестирования от компании MSD.**

Поскольку у больных раком легкого существует проблема с взятием биопсийного материала, тестирование на PD-L1 цитологического материала возможно, но исключительно при использовании цитоблоков и в рамках клинических исследований: результаты соответствуют таковым при иммуногистохимическом исследовании.

**E. Dudnik** рассказала, что в случае НМРЛ определение PD-L1 позволяет выделить именно ту группу пациентов, которая извлечет наибольшую выгоду от ИТ с применением пембролизумаба в первой линии, поскольку такое лечение вдвое повышает вероятность ответа, а также увеличивает ВБП, ОВ и улучшает качество жизни. Пациенты с высоким уровнем экспрессии PD-L1 должны получать пембролизумаб уже в первой линии. Если отложить его на вторую линию после прогрессирования на фоне ХТ, невозможно будет достичь высоких результатов ОВ.

**В Израиле определение уровня экспрессии PD-L1 при распространенном НМРЛ является рутинным методом исследования (тест 22C3 pharmDx). Пациентам с высоким уровнем экспрессии PD-L1 рекомендована монотерапия препаратом Китруда® (пембролизумаб), при умеренной экспрессии или ее отсутствии они также могут извлечь преимущества от ИТ во второй линии с использованием пембролизумаба.**



Рекомендации по лечению должны основываться не только на определении PD-L1, но и на наличии или отсутствии активирующих мутаций, таких как *EGFR* или *ALK*, *ROS1*. **E. Dudnik** отметила, что важным фактором эффективности ИТ является достижение общего ответа, где огромное значение имеет как полный, так и частичный ответ, поскольку это возможность перевести смертельное заболевание в хроническое.

#### **Китруда® (пембролизумаб) при генерализованной меланоме**



Руководитель отделения медицинской онкологии и гематологии в Центре рака св. Луки, доктор медицины, профессор **Sanjiv S. Agarwala** (г. Филадельфия, США) в своем докладе отметил, что 2011 г. стал знаменательным в истории развития иммунотерапии: был достигнут первый положительный результат в исследованиях по лечению пациентов с меланомой при помощи ингибиторов контрольных точек.

С 1970-х гг. в лечении таких больных использовался дакарбазин, при этом уровень ответа составлял <10% у пациентов с меланомой IV стадии, влияние на выживаемость не доказано. С 1998 г. применялись высокие дозы интерлейкина-2, уровень ответа не превышал 16% у пациентов с меланомой IV стадии, длительный ответ был у <5% пациентов. Этот подход редко использовался за пределами специализированных центров и сегодня не используется за пределами США. До внедрения антител против PD-1 однолетняя выживаемость у пациентов с меланомой составляла 25%, а 5-летняя — <5% (**E.R. Korn et al., 2008**). Иммунотерапия в последние годы активно используется; кроме того, одной из доступных опций стала таргетная терапия, воздействующая на мутацию гена *BRAF*. В настоящее время показано, что ингибиторы иммунных контрольных точек способны обеспечивать долгосрочную ОВ — на уровне 20% через 10 лет.

В первую очередь было выявлено, что CTLA-4 влияет на фазу активации Т-лимфоцитов (**D.M. Pardoli, 2012; S.L. Topalin et al., 2012**). В 2011 г. анти-CTLA-4 препарат ипилимумаб стал стандартом первой линии терапии при метастатической меланоме.

Иммунная контрольная точка PD-1 функционирует главным образом во время эффекторной фазы Т-клеточного ответа в периферической ткани. В здоровых тканях PD-1 лимитирует активность антиген-специфических Т-клеток,

предотвращая коллатеральное повреждение ткани при инфицировании. При раке PD-1 может использоваться некоторыми опухолевыми клетками для инактивации Т-лимфоцитов (**D.M. Pardoli, 2012**).

Одобрение пембролизумаба при диссеминированной меланоме, а также при неэффективности предшествующей терапии было основано на результатах исследования KEYNOTE-001. Во всей популяции больных ЧОО составила 33%, полный ответ зарегистрирован у 8%. Медиана ОВ и ВБП на фоне пембролизумаба составила 23,8 и 4,4 мес, двух- и трехлетняя ОВ — 49 и 42% соответственно. Большинство ответов на лечение были длительными, медиана продолжительности ответа не достигнута.

**В первой линии терапии Китруда® (пембролизумаб) продемонстрировала более высокие показатели эффективности: ЧОО — 45,1%, из них полный ответ — у 13,5% (**A. Daud, 2015**). При анализе результатов через 4 года (2016) ОВ во всей популяции пациентов составила 37%, а в подгруппе ранее не леченных пациентов 48% оставались живы в течение 4 лет.**

В исследовании II фазы KEYNOTE-002 у больных метастатической меланомой, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам *BRAF/MEK*, пембролизумаб обеспечивал достоверное улучшение ВБП по сравнению с ХТ. Медиана

слабость, диарея, сыпь, зуд, а для ипилимумаба — зуд, диарея, слабость, сыпь (**C. Robert et al., 2017**).

При медиане наблюдения 9,7 мес от завершения приема пембролизумаба в соответствии с протоколом до прогрессирования заболевания или смерти пациента 98% из 104 пациентов были живы. В то же время было установлено, что прием препарата Китруда® (пембролизумаб) связан с менее выраженной токсичностью по сравнению с ипилимумабом. Благодаря этому исследованию Китруда® (пембролизумаб) была включена в стандарт первой линии терапии генерализованной меланомы.

В 50% случаев меланомы кожи ассоциирована с мутациями гена *BRAF*, следствием которых является активация сигнального пути MAPK/ERK. В то время как у пациентов с диким типом *BRAF* таргетная терапия неэффективна и может причинить вред, у пациентов с мутацией *BRAF* она является основной терапевтической опцией. В случае перехода с таргетной терапии на ИТ эффективность последней резко снижается, поэтому в США 55-80% пациентов с *BRAF*-мутацией в первой линии получают ИТ, а во второй — таргетную терапию. Исследования в этом направлении все еще продолжаются.

При оценке ответа на ИТ у пациентов на контрольной КТ может выявляться временное увеличение общего объема опухоли — псевдопрогрессия. Профессор **S.S. Agarwala** подчеркнул, что в такой ситуации менять режим терапии не следует и нужно продолжить курс ИТ. Увеличение размеров опухоли происходит за счет вызванной ИТ инфильтрации опухоли иммунными клетками. Поэтому пациентам, получающим ИТ, следует оценивать не по критериям RECIST, а по критериям irRC, которые учитывают опухолевую нагрузку.

У <10% пациентов возникают нежелательные явления на фоне терапии ИТ. При токсичности 3-4 степени проводится лечение высокими дозами кортикостероидов (1-2 мг/кг/сут), при 1-2 степени возможен прием пероральных кортикостероидов в малых дозах.

Достижения в области иммунотерапии открыли новые возможности в лечении меланомы. Препараты, влияющие на регуляцию иммунного ответа, позволяют достичь длительной ремиссии у пациентов с метастатической меланомой. Препараты, действие которых направлено на ингибирование иммунных контрольных точек, коренным образом изменили стратегию лечения меланомы кожи и ее прогноз.

В панельной дискуссии, посвященной генерализованной меланоме, приняли участие профессор **Sanjiv S. Agarwala**, заместитель директора по научной работе и заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей НИИР, доктор медицинских наук **Сергей Игоревич Коровин**, а также старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей кожи и мягких тканей НИИР, кандидат медицинских наук **Мария Николаевна Кукушкина**.

**«В настоящее время мы достигаем лучших результатов в лечении меланомы, чем когда-либо», — заявил профессор S.S. Agarwala. Он напомнил, что до появления ингибиторов иммунных контрольных точек долгосрочная ОВ практически сводилась к нулю, тогда как сейчас 4-летняя ОВ достигает 48% с применением пембролизумаба. В случае меланомы частичный ответ или стабилизация заболевания имеют ключевое значение и обеспечивают длительную выживаемость.**

Определение PD-L1 статуса при меланоме при отборе пациентов для ИТ не рекомендовано, поскольку ответ на терапию происходит вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Это исследование целесообразно проводить только для принятия решений в отношении комбинированной ИТ. Длительность терапии пембролизумабом составляет 2 года, но возможно более раннее прекращение терапии при достижении частичного ответа.

Профессор **С.И. Коровин** рассказал, что ежегодно в Украине регистрируется около 3000 новых пациентов с меланомой. Иммунотерапия таких больных — это серьезный прорыв и появление новых возможностей в лечении, но не менее важна и ранняя диагностика. Начиная с 2009 г. в Украине ежегодно проходят акции «День меланомы» и «Месяц меланомы», в рамках которых по всей стране проводятся диагностические мероприятия.

**М.Н. Кукушкина** отметила, что ИТ является многообещающим направлением лечения онкологических заболеваний, и особенно меланомы кожи. Перспективно достижение плато на кривой выживаемости больных, а также ключевым является то, что у 91% пациентов ответ на терапию пембролизумабом сохраняется после прекращения приема препарата.

В рамках конференции также были рассмотрены клинические случаи, зарубежные эксперты поделились своим опытом применения иммунотерапии у больных раком легкого и меланомой. Тема иммунотерапии вызвала немалый интерес, о чем свидетельствовало количество задаваемых вопросов, а также оживленная дискуссия. Участники конференции отметили высокий организационный уровень проведения мероприятия.

Подготовила **Екатерина Марушко**  
Фото автора



ОВ для пембролизумаба в дозах 2 и 10 мг/кг составила 13,4 и 14,7 мес, для ХТ — 11,0 мес, двухлетняя ОВ — 36, 38 и 30% соответственно. На фоне пембролизумаба в дозах 2 и 10 мг/кг ЧОО составила 22, 28 и 4% для ХТ соответственно. На основании результатов этих исследований Китруда® (пембролизумаб) стала стандартом второй линии терапии для пациентов с распространенной меланомой.

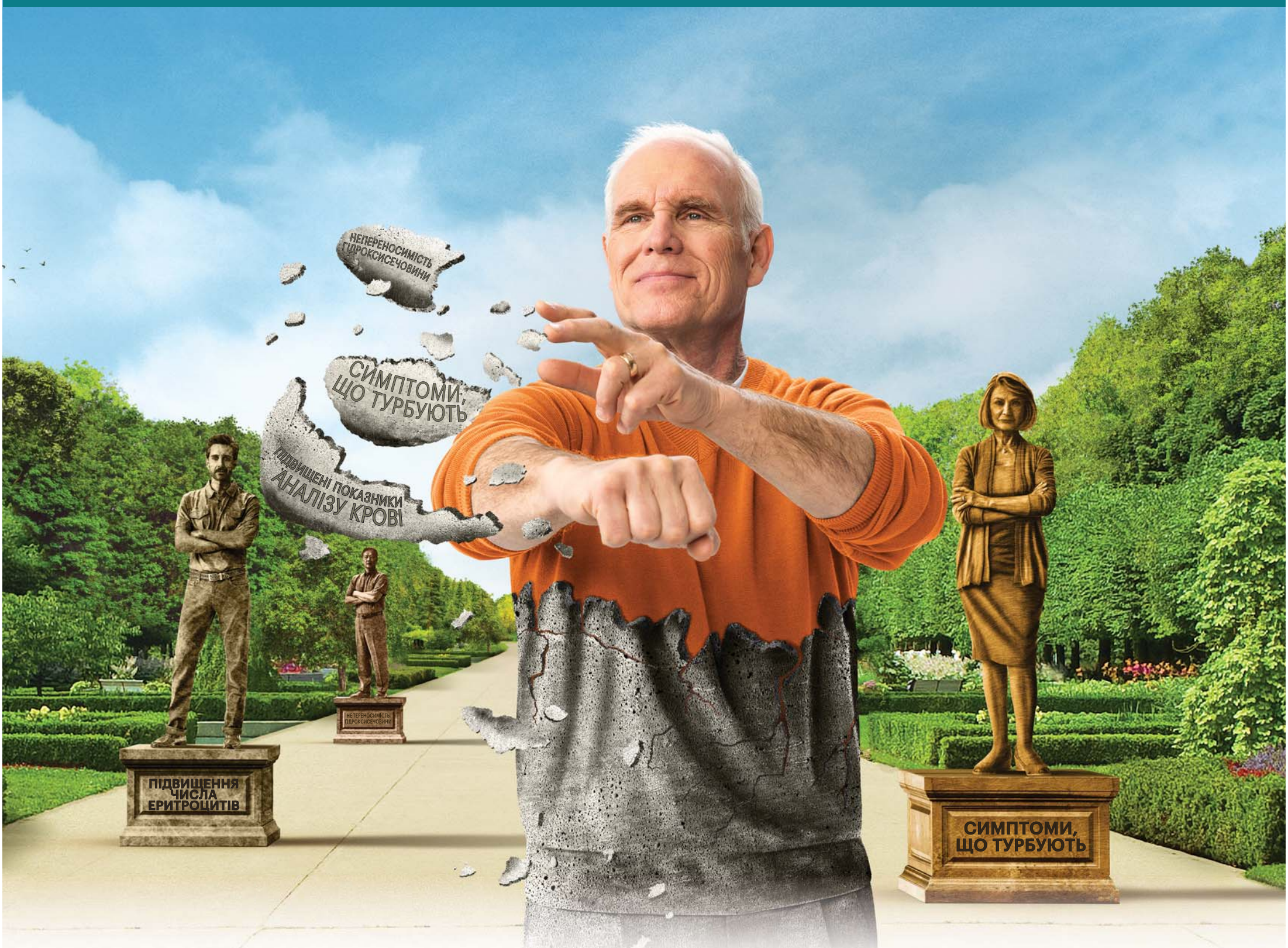
В крупном исследовании III фазы KEYNOTE-006 сравнивали эффективность пембролизумаба и ипилимумаба в первой линии терапии у больных метастатической меланомой кожи III и IV стадий. Пембролизумаб оказался эффективнее ипилимумаба, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Показатель ВБП на фоне терапии препаратом Китруда® (пембролизумаб) в среднем в 2 раза превышал таковую в группе ипилимумаба, составив 34 и 15% в течение 24 мес, а при медиане наблюдения 33,9 мес — 31 и 14% соответственно. При медиане наблюдения 33,9 мес ОВ в группе пембролизумаба, независимо от режима дозирования, была выше (50 и 39%). Медиана ОВ достигла 33,3 мес против 15,9 мес в группах пембролизумаба и ипилимумаба соответственно. Обусловленные терапией нежелательные явления 3-5 степени в группах пембролизумаба и ипилимумаба составили 13,3, 10,1 и 19,9% соответственно. Самыми частыми побочными эффектами пембролизумаба были





# ДЖАКАВІ затверджений

для лікування пацієнтів з недостатнім контролем істинної поліцитемії (ІП)<sup>1</sup>



## Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії<sup>2, 3</sup>

 **ДЖАКАВІ**  
руксолітиніб



**ДЖАКАВІ. Важливо:** перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ruxolitinib; 1 таблетка містить 5 мг, 15 мг або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Лікування захворювань, пов'язаних зі спленоомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії. **Дозування.** До початку терапії препаратом Джакаві необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім за клінічними показаннями до стабілізації доз препаратом Джакаві. Рекомендована початкова доза препарату Джакаві становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм<sup>3</sup> і 200000/мм<sup>3</sup> і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм<sup>3</sup>. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50000/мм<sup>3</sup> і 100000/мм<sup>3</sup>. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі); синці; інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: Туберкульоз. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері, по 4 блистери у коробці з картону пакувального. По 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону у коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 125 МОЗ України, від 13.02.2014. і Наказ № 520 МОЗ України від 03.06.2016.

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

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозиумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

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

690568/JAK/07.17/A3/1



# З М І С Т

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

О реформе здравоохранения.....14-15

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Онкологические заболевания у лиц пожилого возраста ..... 26-27

Сучасні можливості медикаментозного лікування хворих з нейроендокринними пухлинами .....28

## ОНКОЛОГІЯ

«Ключевое событие в лечении рака: запуск Китруда® (пембролизумаб)» ..... 4-5

Европейская комиссия одобрила применение кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, ранее получавших антиангиогенную терапию .....7

Компанія MSD оприлюднила нові дані дослідження KEYNOTE-024 ..... 8

Достижения нейроонкологии в Украине ..... 9-11

Ингибиторы PD-1 и PD-L1: в чем отличия? ..... 12-13

Новости ESMO – 2017 .....19

Зменшення вартості лікування трастузумабом для підшкірного введення у пацієнок з HER2-позитивним раком молочної залози

Дж. Лопес-Віванко, Х. Сальвадор, Р. Дієз та ін. .... 21

Современные подходы к терапии нейроэндокринных опухолей. .... 29-30

Важливий інструмент в інформуванні пацієнтів .....31

Лучевая терапия мелкоклеточного рака легкого ранних стадий .....31

От хронической иммунной тромбоцитопении к тяжелой апластической анемии: последние представления об эволюции элтромбопага ..... 32-33

Маркеры гиперкоагуляции у пациентов с онкологическими заболеваниями

А.А. Мельник ..... 34-35

Еволюція таргетної терапії пацієнтів з меланою: фокус на комбінацію вемурафенібу та кобіметинібу

Т.М. Медіна, К.Д. Льюїс ..... 37

Медична реабілітація в онкології

С.М. Пащенко .....38-39

Возможности реабилитации онкологических пациентов .....39

Тромбоцитопения: інноваційні можливості лікування .....41

Комплексна патофізіологія набуті апластичної анемії

І. Зенг, Е. Катсаніс ..... 42

Підходи до впровадження популяційного скринінгу раку молочної залози

О.В. Тріль .....46-48

Українськими вченими створено прилад для виявлення та контролю зміни стану новоутворень шкіри .....49

Разработано новое приложение для диагностики желтухи при раке и других заболеваниях поджелудочной железы и печени .....49

Библиотека онколога .....54

Актуален пересмотр критериев для участия онкологических больных в международных клинических исследованиях .....55

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Комбинация обинтузумаба с бендамустином в сравнении с монотерапией бендамустином у пациентов с ритуксимаб-рефрактерной индолентной неходжкинской лимфомой .....16-17

Лімфома – не причина переривати вагітність .....18

Половина пациентов с хроническим миелолейкозом и Ph+ в хронической фазе заболевания находятся в ремиссии без лечения около двух лет после прекращения приема нилотиниба .....25

## ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Малоінвазивна хірургія – потенційний стандарт хірургічного лікування в онкогінекології

К.В. Харченко, Г.О. Вакулєнко, О.М. Ключов .....43-45

## ОНКОУРОЛОГІЯ

Роль та місце молекулярно-генетичних технологій у доклінічній діагностиці раку передміхурової залози

Ф.І. Костєв, Р.В. Бахчєв, Л.І. Красилюк .....50-52

## ПРЕСС-РЕЛИЗ

### Европейская комиссия одобрила применение кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, ранее получавших антиангиогенную терапию

Как показали результаты исследования III фазы METEOR, кабозантиниб – первый и единственный таргетный препарат, который увеличивает общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР). Кабозантиниб обладает уникальным механизмом действия с возможностью преодоления резистентности к ингибиторам тирозинкиназы рецептора VEGF.

Одобрение кабозантиниба Европейской комиссией основано на результатах исследования III фазы METEOR. В нем приняло участие 658 пациентов с распространенным ПКР, у которых предшествующая терапия ингибиторами тирозинкиназы рецептора VEGF была неэффективна. В ходе исследования оценивалась первичная конечная точка – ВБП – у первых 375 рандомизированных пациентов. Вторичные конечные точки включали ОВ и ЧОО у всех включенных в исследование пациентов. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. В 1-й группе пациенты получали кабозантиниб (60 мг × 1 р/д), а во 2-й – эверолимус (10 мг × 1 р/д). Пациенты были стратифицированы в зависимости от количества линий ранее проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы рецептора VEGF, а также в соответствии с критериями риска MSKCC.

Прием кабозантиниба был ассоциирован с 42% уменьшением частоты прогрессирования или смерти по сравнению с эверолимусом. Медиана ВБП составила 7,4 и 3,8 мес для кабозантиниба и эверолимуса соответственно. На фоне терапии кабозантинибом также значительно увеличивалась ЧОО при оценке исследовательской группы (24 против 4%) и независимой оценке (17 против 3%).

В ходе исследования кабозантиниб также показал статистически значимое увеличение ОВ. В группе кабозантиниба уровень смертности был снижен на 34%. Медиана ОВ составила 12,4 и 16,5 мес для кабозантиниба и эверолимуса соответственно. Преимущество кабозантиниба в отношении ОВ было сходным во всех ранее определенных подгруппах.

На момент проведения анализа медиана терапии составила 8,3 и 4,4 мес для кабозантиниба и эверолимуса соответственно. В связи с развитием нежелательных явлений лечение прекратили 12 и 11% пациентов в группе кабозантиниба и эверолимуса соответственно.

Почечно-клеточный рак составляет 2-3% всех онкологических заболеваний. Более высокая заболеваемость зарегистрирована в странах Восточной Европы. За последние десятилетия во всем мире отмечено увеличение заболеваемости примерно на 2%. В 2012 году в Европейском Союзе зарегистрировано 84 400 новых случаев и 34 700 смертельных исходов вследствие ПКР.

Мишенями кабозантиниба являются рецепторы MET, AXL и VEGF-1, -2 и -3, которые вовлечены в патофизиологию ПКР или связаны с развитием резистентности. В большинстве случаев при ПКР содержание белка Hippiel-Lindau в клетках снижено, что приводит к увеличению уровня MET, AXL и VEGF.

Источник: www.ipscn.com

Перевела с англ. Екатерина Марушко

## КСАЛКОРІ (КРИЗОТИНІБ) – СТАНДАРТ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ ЗА НАЯВНОСТІ ALK АБО ROS1 МУТАЦІЇ



**КСАЛКОРІ забезпечує клінічно значущі переваги при лікуванні розповсюдженого ALK/ROS1+ НДКРЛ за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя<sup>2,3</sup>**

ALK – кіназа анапластичної лімфому; НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень; ЧОВ – частота об'єктивної відповіді; ВБП – виживаність без прогресу; ROS1 – протонкоген рецепторної тирозинкиназы ROS.

КСАЛКОРІ (КРИЗОТИНІБ) – таргетний препарат для лікування метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1.

Лікарі зазначають, що КСАЛКОРІ показав для пацієнтів з наявністю мутації ALK або ROS1 в порівнянні з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1. КСАЛКОРІ показав значущі переваги за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя порівняно з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1. КСАЛКОРІ показав значущі переваги за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя порівняно з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1. КСАЛКОРІ показав значущі переваги за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя порівняно з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1.

КСАЛКОРІ показав значущі переваги за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя порівняно з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1. КСАЛКОРІ показав значущі переваги за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя порівняно з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1. КСАЛКОРІ показав значущі переваги за показниками ВБП, ЧОВ, якості життя порівняно з лікуванням за допомогою стандартної терапії метастатичного раку легень з наявністю мутації ALK або ROS1.



Компанія «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», яка діє через своє Представництво в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50 www.pfizer.com





ПРЕС-РЕЛІЗ



# Компанія MSD оприлюднила нові дані дослідження KEYNOTE-024

**Продемонстровано перевагу загальної виживаності пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень та високим рівнем експресії PD-L1, котрі лікуються, використовуючи препарат Кітруда® (пембролізумаб) як першу лінію терапії, порівняно з тими, що отримують хіміотерапію**

Компанія Merck, відома як MSD за межами США і Канади, на щорічних зборах ASCO 2017 року в Чикаго представила оновлені дані щодо загальної виживаності в результаті застосування препарату Кітруда® (пембролізумаб) для першої лінії лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) та високим рівнем експресії PD-L1.

KEYNOTE-024 – це рандомізоване дослідження III фази з включенням 305 пацієнтів з метастатичним НДРЛ, котрим призначали препарат Кітруда® (пембролізумаб) у вигляді монотерапії (154 пацієнти), або стандартну хіміотерапію на основі платини (151 пацієнт). Критерії включення були такі: відсутність попереднього системного лікування хіміопрепаратами; статус пухлини з негативними мутаціями в гені епідермального фактора росту (EGFR) або транслокацією гена кінази анапластичної лімфоми (ALK); пухлини з високою експресією PD-L1 (TPS ≥50%), підтвердженою в лабораторії з використанням Dako PD-L1 IHC22C3 PharmDx від Agilent Technologies. Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), а ключовою вторинною кінцевою точкою – загальна виживаність (ЗВ). Інші вторинні кінцеві точки включали рівень загальної відповіді та безпеку терапії. Дані, представлені на ASCO, ґрунтуються на медіані спостереження 19,1 міс (діапазон 14,3–27,6) та містять також дані щодо 79 пацієнтів, які перейшли з хіміотерапії на лікування препаратом Кітруда®, згідно з протоколом дослідження, а також 12 пацієнтів, які отримали терапію проти PD-1 без перехресного дослідження.

Отже, результати 19-місячного медіанного спостереження продемонстрували зниження на 37% ризику смерті в пацієнтів завдяки лікуванню препаратом Кітруда® порівняно з хіміотерапією. Крім того, під час діагностичного аналізу була встановлена значно вища ВБП пацієнтів у групі Кітруда® порівняно з групою хіміотерапії.

Результати спостереження за ефективністю першої лінії терапії показали значну перевагу препарату Кітруда® порівняно з хіміотерапією в пацієнтів з високим рівнем експресії PD-L1: 12-місячна ЗВ становить 70,3% у групі Кітруда® порівняно з 54,8% у групі хіміотерапії, а також 61,2 і 43,0% на основі 18 міс спостереження.

«В Україні онкологічні захворювання посідають друге місце серед найпоширеніших причин смертності. Саме тому з року в рік компанія MSD працює над новими розробками та дослідженнями, використовуючи проривні досягнення імунонкології для створення ліків і забезпечення можливості доступу до інноваційного лікування людям, хворим на рак», – зазначила Анна Чекалова, медичний радник компанії MSD в Україні.

Наразі препарат Кітруда® зареєстрований в Україні та показаний для застосування як монотерапія хворих з пізніми стадіями меланоми (нерезектабельної або метастатичної) та як препарат першої лінії терапії метастатичного НДРЛ у разі, коли ≥50% пухлинних клітин експресують PD-L1 (TPS – tumor proportion score, TPS ≥50%); а також локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ у разі, коли ≥1% пухлинних клітин експресують PD-L1 (TPS ≥1%), у пацієнтів, які отримали раніше як мінімум один курс хіміотерапії. Пацієнти з мутаціями EGFR або ALK також повинні отримати таргетну терапію перед початком лікування препаратом Кітруда®.

Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією щодо його медичного застосування.

## Кітруда® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)

Препарат Кітруда® показаний дорослим: як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія першої лінії метастатичного НДРЛ у разі, коли ≥50% пухлинних клітин експресують PD-L1, за відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; як монотерапія локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ у разі, коли ≥1% пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше як мінімум один курс хіміотерапії та/або таргетну терапію при позитивних мутаціях EGFR та/або ALK. Протипоказання. Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. Коротка характеристика профілю безпеки. Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумабу, призначенні кортикостероїдів і/або підтримувальної терапії. Оцінку безпеки пембролізумабу при застосуванні чотирьох варіантів дозування препарату (2 мг/кг 1 раз на 3 тижні, 200 мг 1 раз на 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні) проводили в клінічних дослідженнях за участю 2953 пацієнтів з меланою на пізній стадії або з НДРЛ. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10%) при введенні пембролізумабу були втома (24%), висип (19%), свербіж (17%), діарея (12%), нудота (11%) та артралгія (10%). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії.

Рестраційне повідомлення Кітруда® № UA/16209/01/01, наказ МОЗ від 01.08.2017 № 887. MSD не рекомендує застосовувати препарат у цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції щодо медичного застосування даного препарату.

Цей матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях.

www.merck.com

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Сексопатологія», директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Дитяча нефрологія», завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
- В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту 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
- В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Ендокринологія», член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО 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 ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Урологія», 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 відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Троцько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент 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 фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія», член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

+ Спеціальний випуск «Сучасна онкологія»\*

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Катерина Котенко

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

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

Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 521-86-98, 521-86-86

Відділ маркетингу ..... (044) 521-86-91 (92, 93)

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

Газету віддруковано в ТОВ «Видавничий дім

«Аванпост-прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 31.10.2017 р.

Замовлення № . . . . . Наклад 12 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс: 37634

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи

точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв

та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу

редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер

«Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим

виданням для медичних установ та лікарів.

\* Спеціальні випуски та додатки можуть розповсюджуватись

окремо від газети.





## Достижения нейроонкологии в Украине

**14-16 июня в г. Харькове состоялся VI съезд нейрохирургов Украины, в работе которого приняли участие более 300 украинских и зарубежных специалистов. Съезд позволил оценить уровень развития современных нейрохирургических методик и технологий, методов диагностики и лечения, которые применяются в Украине и за ее пределами. Одной из активно обсуждаемых на съезде областей нейрохирургии была нейроонкология.**



Пленарное заседание «Нейроонкология. Актуальные вопросы спинальной, восстановительной нейрохирургии и реабилитации, подготовка нейрохирургов» открыл своим докладом об инновацион-

ных лазерных технологиях в хирургической нейроонкологии **главный онконейрохирург НАМН Украины, главный научный сотрудник отдела нейроонкологии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Давидович Розуменко.** Он отметил, что за 2016 г. в нейрохирургических учреждениях Украины находилось на лечении 7019 больных с первичными и метастатическими опухолями головного мозга (ГМ). Стандартные требования к проведению хирургических вмешательств при опухолях ГМ в рамках малоинвазивной хирургии – это применение современных хирургических технологий, безопасность операции, адекватное анестезиологическое обеспечение, высокая степень точности инструментальных манипуляций и технологических процессов, минимизация хирургической травмы, максимальное сохранение смежных анатомических образований, бескровность, предупреждение развития или усугубления неврологического дефицита, а также улучшение качества жизни больных.

Начиная с 2009 г. лазерно-микрочирургические операции при опухолях ГМ проводятся с применением нейронавигационной станции Stealth Station TREON Plus, которая оснащена системой интраоперационного телемониторинга в режиме реального времени. Нейронавигация используется в мультимодальном режиме (интеграция данных МСКТ, МРТ, фМРТ, МР-трактографии, МР-венографии и ОФЭКТ) с 3D-реконструкцией изображения. С применением навигационных технологий в клинике докладчика проведено в общей сложности 1050 операций по удалению опухолей ГМ.

С помощью лазерных технологий проведено 672 операции по удалению внутримозговых и внемозговых опухолей супратенториальных и субтенториальных отделов ГМ. При этом применялись инновационные лазерные методы, такие как лазерная вапоризация опухоли (циторедукция), лазерная термодеструкция зон опухолевой инфильтрации, лазерная термодеструкция и абляция участков опухолевой ткани, распространяющихся на функционально значимые зоны и жизненно важные отделы мозга, метод селективной лазерной термодеструкции гипертанзивированных опухолей в совокупности с интраоперационным лазерным гемостазом.

Лазерное облучение опухолевой ткани с обеспечением эффекта лазерной термодеструкции приводит к необратимым изменениям в структуре опухолевых клеток, вызывая их гибель. Разработанный при непосредственном участии докладчика метод лазерного удаления опухолей, поражающих функционально важные зоны и медицинские отделы ГМ, в сопровождении



мультимодальной нейронавигации в режиме реального времени относится к инновационным технологиям. Применение интеграционных лазерных и навигационных технологий позволяет повысить радикальность операции и снизить травматичность, сохраняет функционально значимые и жизненно важные структуры мозга, предупреждает развитие неврологических нарушений и обеспечивает высокие показатели качества жизни оперированных больных.

На дооперационном этапе по результатам нейровизуализационного обследования проведение 3D-реконструкции внутричерепных образований и опухоли позволяло получить представление о топографических взаимоотношениях опухоли и окружающих мозговых структур, особенностях направления роста опухоли, источниках кровоснабжения, характеристиках опухолевой васкуляризации, сопутствующих перифокальных реакциях. На основании полученных данных проводили виртуальное 3D-планирование лазерно-хирургического вмешательства, оптимизировали хирургический доступ, выстраивали траекторию направления лазерного воздействия, определяли зоны лазерного облучения и участки опухоли, подлежащие лазерной деструкции. При удалении опухоли использовали метод лазерного облучения зон опухолевой инфильтрации, метод лазерной термодеструкции и лазерной абляции участков опухолевой ткани, распространяющихся в функционально значимые и жизненно важные отделы мозга, метод селективной лазерной термодеструкции гипертанзивированных опухолей.

В результате внедрения навигационных и лазерных технологий, а также комплекса восстановительного лечения в послеоперационном периоде количество больных с индексом по шкале Карновского  $\geq 70$  баллов выросло с 45,3 до 86,5%. Лазерные технологии с применением виртуального навигационного 3D-планирования и интраоперационного навигационного сопровождения используются на наиболее ответственных этапах хирургического удаления опухолей при поражении так называемых критических зон ГМ, что позволяет оптимизировать процесс лазерного облучения, определить безопасные границы лазерной термодеструкции опухолевой ткани, повысить радикальность хирургического вмешательства.

Перспективным направлением является удаление глиом ГМ с применением

метода интраоперационной флуоресценции. Фотодинамическая терапия злокачественных глиом ГМ, в ходе которой активное вещество хлорин Е 6 избирательно накапливается в клетках злокачественных опухолей, при воздействии излучением с длиной волны 660-670 нм обеспечивает фотодинамический эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани.



Спинальной хирургии «одного дня» посвятил свое выступление **академик НАМН Украины, главный нейрохирург Министерства здравоохранения Украины, руководитель отдела нейротравмы, научный руководитель Клиники лазерной и эндоскопической спинальной нейрохирургии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Евгений Георгиевич Педаченко.** Он отметил, что развитие данного направления стало возможным с внедрением высоких технологий в спинальной хирургии. Основным принципом мини-инвазивных операций является минимизация оперативной травмы при достижении максимального эффекта.

Амбулаторные нейрохирургические операции показаны при дискогенных компрессионных синдромах, которые вызваны рядом заболеваний, поражающих тело позвонка (гемангиомы, метастазы, миелома, травмы и пр.), нестабильности и спондилолистезе. В хирургии «одного дня» используются перкутанные, эндоскопические и микрохирургические методики. Перкутанные методики применяются при поражениях дисков и необходимости проведения интравентрикулярных вмешательств. Их преимуществами являются локальное обезболивание, небольшая длительность вмешательства, которое проводится в просвете операционной иглы. Перкутанная вертебропластика используется в лечении локальной и локально распространенной множественной формы миеломной болезни, позволяет выполнить биопсию для постановки диагноза, а также может применяться в сочетании с химиотерапией (ХТ).

Пункционная вертебропластика широко применяется при агрессивных

гемангиомах, миеломной болезни, остеопоротических и травматических переломах, метастатических поражениях позвонков, болезни Кюммеля. Клинический эффект достигается за счет модификации биомеханических свойств и укрепления тела позвонка, предотвращения дальнейшей травматизации, обеспечения цитотоксического влияния полиметилметакрилата на опухоль. При агрессивной гемангиоме процедура занимает в среднем 29 мин, у 92,2% больных отмечено значительное уменьшение выраженности боли.

Более чем у 70% пациентов со злокачественными опухолями развиваются вертебральные метастазы, которые существенно ухудшают качество жизни. Хирургия «одного дня» позволяет расширить терапевтическое окно, используя методы радио- и химиотерапии, открытой хирургии, перкутанной вертебропластики. Эффективно сочетание этих методик. Критериями отбора являются поражение метастазами не более 3-5 тел позвонка, остеолитические метастазы, опухоль без эпидуральной компрессии, интактная задняя стенка тела позвонка, стабильное соматическое состояние пациента. Среднее время проведения операции – 41 мин, при этом у 87,7% пациентов достигнуто исчезновение боли. Все это делает хирургию «одного дня» перспективным направлением нейрохирургии.



**Ректор Ужгородского национального университета (УжНУ), заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета УжНУ, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Смоланка** посвятил свой доклад

хирургическим доступам к опухолям пинеальной области. Как известно, эпифиз окружен глубокими венами (вены Розенталя, внутренние мозговые вены, вена Галена) в четверохолмной цистерне, что усложняет хирургический доступ. Основные типы опухолей в этой области – герминогенные опухоли, опухоли гипофиза, глиальные опухоли и кисты, которые требуют комплексного лечения с применением хирургических методов и адьювантной терапии, в первую очередь лучевой терапии (ЛТ) и ХТ. Герминома – наиболее радиочувствительная опухоль центральной нервной системы – ЦНС (в 70% случаев достигается безрецидивное течение на протяжении 10 лет). Злокачественные паренхимальные пинеальные опухоли требуют проведения адьювантной ЛТ и ХТ. Протоколы ХТ для герминогенных опухолей взяты из протоколов лечения экстракраниальных новообразований и являются весьма эффективными.

Окципитальный транстенториальный доступ считается наилучшим вариантом для опухолей четверохолмной цистерны, поскольку они дислоцируются

Продолжение на стр. 10.



# Достижения нейроонкологии в Украине

Продолжение. Начало на стр. 9.

глубокие вены книзу. Супрацеребральный инфратенториальный доступ используется при локализации опухоли в вентральных отделах *velum interpositum* и дислокации глубоких вен дорсально. Выполняется в положении на боку или сидя, полусидячее положение связано с высоким риском венозной эмболии, при этом обязательно проведение трансэзофагеальной эхокардиоскопии. Задний транскаллезный доступ оптимален при опухолях, расположенных вентрально от валика мозолистого тела.

В заключение докладчик подчеркнул, что удаление высококодифференцированных опухолей пинеальной области должно быть радикальным. Целью хирургического вмешательства при низкокодифференцированных опухолях пинеальной области является циторедукция перед дальнейшей адьювантной терапией.



Заседание секции «Нейроонкология» открыл своим докладом заведующий нейрохирургическим отделением Университетского госпиталя в г. Брно (Чешская Республика) профессор **Martin Smrčka**, кото-

рый рассмотрел проблему лечения рецидивных эпендимом IV желудочка. Эти новообразования трудно поддаются лечению, возникают преимущественно у детей и часто рецидивируют. Начиная с 2000 г. отмечено незначительное повышение общей выживаемости (ОВ) в основном за счет улучшения поддерживающей терапии. В то же время обнадеживают новые знания о неслучайных генетических и эпигенетических изменениях в опухолевой ткани. В 2016 г. вышла обновленная версия классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по опухолям ЦНС, куда было внесено определение молекулярно-генетического подтипа опухоли. Так, в настоящее время определено 9 подтипов эпендимом. В их числе выделены супратенториальная эпендимома типа RELA и эпендимома задней черепной ямки типа A, которые плохо поддаются лечению, характеризуются плохим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов, но при этом, по классификации ВОЗ, относятся к опухолям II-III степени злокачественности.

Сегодня известно, что ключевую роль в онкологическом процессе играют не только опухоль и эндотелий, но и стромальные клетки, иммунная система и циркулирующие клетки-предшественники. Инициатива Cancer Moonshot 2020, провозглашенная президентом Барак Обама в 2016 г. и исполняемая вице-президентом Джоозефом Байденом, нацелена на сокращение срока разработок в области профилактики, диагностики и лечения рака и ускорение использования комбинированной иммунотерапии в качестве нового стандарта лечения онкологических пациентов. Она также подразумевает изучение новой парадигмы в лечении рака, иницируя рандомизированные исследования фазы II с участием 20000 пациентов на всех стадиях заболевания по 20 типам опухолей. Результаты исследований III фазы будут обнаружены к 2020 г. Инициатива направлена на индивидуализированное лечение, поскольку каждая опухоль уникальна и требует персонализированного подхода. В этом проекте исследуются и возможности лечения эпендимом задней черепной ямки.

Докладчик уделил особое внимание необходимости проведения повторной биопсии, поскольку опухоль — это динамическая структура, и лечение должно основываться на текущей ситуации, а не на исходной информации. Увеличение ответа на терапию достигается при целенаправленном воздействии, но таргетная терапия не может назначаться вслепую, без определения соответствующих биомаркеров. В исследовательском центре г. Брно продолжается разработка алгоритма молекулярного определения индивидуальных характеристик опухоли посредством интеграции ДНК и РНК, протеомической информации и определения соответствующей терапии. Отчет будет обсуждаться и утверждаться молекулярной онкологической группой.



Заведующая отделением нейрохирургии детского возраста Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Людмила Николаевна Вербова** посвятила

свое выступление рассмотрению опыта отделения в хирургическом лечении опухолей области III желудочка. Она отметила, что радикальное удаление опухолей, расположенных в данной области, способствовало улучшению качества жизни оперированных больных в отдаленном периоде, после тотального удаления улучшение качества жизни отмечено у 80% пациентов, после субтотального — у 57%, после частичного — у 60%.

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения герминогенных опухолей области III желудочка достигла 78%, опухолей паренхимы шишковидной железы — 60%, краниофарингиом — 62%. Десятилетняя выживаемость после тотального удаления опухолей области III желудочка составила 90%, после субтотального — 74%, после частичного — 77%. Таким образом, радикальное удаление опухолей области III желудочка способствует увеличению продолжительности жизни пациентов.

Благоприятными прогностическими факторами в лечении больных с опухолями области III желудочка являются тотальное удаление опухоли и индекс по шкале Карновского до операции >70 баллов. К неблагоприятным факторам относятся опухоль, выполняющая полость III желудочка, частичное удаление опухоли, наличие краниофарингиомы.

Хирургическое вмешательство следует планировать с учетом топографо-анатомических характеристик опухолей области III желудочка. По возможности проводится радикальное удаление опухоли: в области передних отделов III желудочка — транскортикально-транствентрикулярным доступом, а в области задних отделов — субокципитально-транстенториальным и субтенториально-супрацеребеллярным доступом с обеспечением нормальной циркуляции ликвора.

О возможностях тототерапии при проведении повторного облучения ГМ при глиобластомах высокой степени злокачественности рассказала **заведующая лечебным отделением Украинского центра тототерапии (г. Кропивницкий), врач-радиолог высшей категории Наталья Николаевна Сергеевна**. По ее словам, при облучении



ГМ перед радиологом стоит вопрос о предупреждении таких серьезных осложнений, как некроз тканей, слепота, когнитивный дефицит, эндокринопатия и ототоксичность. В 2007 г. J.A. Mooij были опубликованы данные о том, что объем опухоли 1 см<sup>3</sup> содержит 10<sup>9</sup> клеток, радиотерапия и ХТ уменьшают размер опухоли на 2 порядка, а действие собственной иммунной системы — на 4-5 порядков. Сочетание ХТ и ЛТ обеспечивает оптимальный результат.

Как известно, существуют ограничения к применению хирургического лечения у пациентов с опухолями ЦНС, а именно глубинное расположение опухоли, локализация в функционально важной области, инфильтративный характер роста, высокие анестезиологические риски у пожилых пациентов и наличие сопутствующей патологии.

В 2015 г. в Праге активно обсуждалась возможность повторного облучения при глиобластоме. Сторонником этого подхода был В. Baumert, отметивший, что повторное облучение увеличивает медиану ОВ до 9-11 мес, приводя к клинической стабилизации у 60-70% пациентов, а лучевой некроз возникает у <6% пациентов. Однако М. Brada указал на плохую переносимость, высокий риск осложнений в виде лучевого некроза, необходимость в непрерывной кортикостероидной терапии и ухудшение качества жизни при повторном облучении. По его мнению, существуют и другие эффективные подходы в лечении рецидивов глиобластом, в том числе таргетные препараты.

Прогрессирование заболевания, согласно критериям Мак-Дональда, включает в себя увеличение размера опухоли >25% или появление новых опухолей по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ), стабильный или повышенный прием кортикостероидов, прогрессирование неврологической симптоматики. Пациенты, получающие антиангиогенную терапию, любую форму ХТ и ЛТ, должны быть оценены в соответствии с критериями ответа RANO, согласно которым на прогрессирование до 12 недель после химиолучевой терапии указывает контрастное усиление за пределами поля облучения и увеличение индекса пролиферации MIB-1 по сравнению с данными предшествующей биопсии.

По мнению докладчицы, повторная ЛТ рекомендована при длительном интервале после первичной ЛТ, при рецидиве за пределами первичного поля облучения и хорошем ответе на предшествующую ЛТ. Частота и тяжесть лучевых осложнений зависят от дозы, объема облучения, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, времени между первичным и повторным облучением.

При ЛТ в режимах стандартного фракционирования (размер фракции меньше 2,5 Гр) частота некроза составляет 5 и 10% при биологически эффективной дозе 120 и 150 Гр соответственно. Восстановление тканей до 50% может происходить в течение 1-2 лет после первоначального лечения, если дозы были ниже толерантных. Общая кумулятивная доза не должна превышать 100 Гр. Встречаемость локальных

лучевых повреждений ГМ после гипофракционированной ЛТ составляет 12%, радиохирбургического лечения — 17-33%, стандартной ЛТ — около 5%. При внутримозговой локализации мишеней частота развития лучевых повреждений выше, чем при внемозговой. Средний срок развития лучевых повреждений после радиохирбургического лечения интракраниальных мишеней составляет 6,3 мес, а после стандартной ЛТ — 22,8 мес. Медиана ОВ — 10,9 мес, ВВП — 8,6 мес после повторного облучения. Повторное облучение обеспечивает временный контроль опухоли и должно рассматриваться у пациентов с индексом Карновского ≥70.

Система тототерапии — единый радиотерапевтический комплекс, объединяющий в себе современный высокотехнологичный линейный ускоритель и компьютерный томограф. Эта система позволяет планировать облучение, контролировать расположение мишеней в реальном времени и реализовать адаптивную терапию. В 2015-2017 гг. на базе центра наблюдалось 15 пациентов с рецидивирующей глиомой высокой степени злокачественности, требовавших повторной ЛТ. Интервал времени между первым и повторным курсами ЛТ составил 54 мес (11-175 мес). Медиана времени наблюдения после проведения повторного курса ЛТ составила 10 мес, медиана выживаемости — 9,6 мес. Полный ответ был достигнут у 20% пациентов, частичный — у 26,6%, стабилизация — у 26,6%, умерли 26,6% пациентов. За период наблюдения лучевые осложнения не зафиксированы.

Повторная лучевая терапия при возобновлении роста глиом высокой степени злокачественности дает возможность в >50% случаев получить непосредственный положительный эффект в виде полной или частичной регрессии неврологического нарушений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных. Система тототерапии позволяет подвести высокие дозы радиации максимально безопасно для пациента, учитывая повторное облучение ГМ.



Специалист по интраоперационному нейрофизиологическому мониторингу и электротерапии кафедры нейрохирургии УжНУ (Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии — ОКЦНН) **Ольга Сергеевна**

**Герасименко** рассказала об интраоперационном нейрофизиологическом мониторинге при хирургическом лечении стволовых и парастволовых опухолей. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг представляет собой метод диагностики двигательных и чувствительных функций в режиме реального времени в ходе оперативного вмешательства. На базе ОКЦНН проведено 36 хирургических вмешательств с использованием системы интраоперационного нейромониторинга с нейрофизиологическим блоком на 32 канала. Система позволяет регистрировать вызванные зрительные, слуховые, соматосенсорные и моторные потенциалы, проводить электронейромиографию, мониторинг функции 3, 5, 6, 7, 9, 11 и 12-й пар черепных нервов, картирование ядер и коры ГМ и спинного мозга, кортикографию.



У 92,6% пациентов с опухолями мосто-мозжечкового угла, прооперированных на базе ОКЦНН, использование интраоперационного мониторинга позволило надежно идентифицировать черепные нервы в операционном поле и сохранить их анатомическую целостность. В 70% случаев в раннем послеоперационном периоде отмечена дисфункция I из черепных нервов. При оценке отдаленных результатов по данным электронной миелографии только у 8% отсутствовала позитивная динамика при восстановлении функции лицевого нерва. У всех пациентов с опухолями пинеальной области удалось сохранить зрительную функцию с минимальными глазодвигательными нарушениями в послеоперационном периоде. У пациентов с поражением ствола наблюдался ранний послеоперационный дефицит (9-я и 12-я пара) с тенденцией к восстановлению.

Таким образом, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг у пациентов с параволовыми и ствольными новообразованиями дает возможность максимально сохранить анатомическую целостность функционально значимых структур с дальнейшим прогнозированием их функциональной способности, контролировать глубину анестезии, снизить риск инвалидности.



**Главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Луганской областной государственной администрации, заведующий нейрохирургическим отделением Луганской областной клинической больницы (ЛОКБ, г. Северодонецк), профессор Сергей Анатольевич Усатов**

выступил с докладом о дифференциальном подходе к применению методики awake craniotomy. По его словам, операции в сознании способствуют сохранению функциональных зон ГМ, максимально радикальному удалению глиом и быстрой реабилитации больного в раннем послеоперационном периоде. Основными методами контроля хирургической дозволенности являются предоперационное картирование с помощью полиэтиленгликоля, функциональная МРТ, интраоперационная идентификация сенсорно-моторных зон с помощью вызванных потенциалов, электростимуляция коры ГМ, использование навигационных систем.

На базе ЛОКБ выполнено 218 операций в сознании при глиомах больших полушарий ГМ. В настоящее время различают стандартную и модифицированную методику awake craniotomy. Стандартная технология применялась у 157 больных (премедикация, выключение сознания на период трепанации черепа, затем выведение больных из наркоза на уровень контакта при работе с мозгом, углубление анестезии при ушивании). Модифицированную методику использовали у 61 пациента. Она основана на отборе больных психотерапевтом и их медикаментозной подготовке в течение 3 дней атарактиками (преимущественно триоксазином). В процессе тестирования были исключены больные со слабым типом высшей нервной деятельности, сильным, неуравновешенным, неустойчивым эмоциональным фоном. За 15 мин зону разреза и лоскута инфильтрировали смесью лидокаина, маркаина и адреналина. Проводилась также блокировка основных стволов кожи головы (усиление локорегионарной анестезии).

Таким образом, при использовании wake-up анестезии у больных с глиомами ГМ выбор тактики должен основываться на анализе психоневрологического статуса пациента и сложности патологии.

Можно проводить два вида операций в сознании: локорегионарную анестезию с медикаментозной коррекцией эмоционального фона и классический вариант awake craniotomy.

**Орест Игоревич Паламар (Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины)** посвятил свой доклад особенностям применения транскортикального эндоскопического доступа к боковым и III желудочкам ГМ. Он отметил, что в сравнении с транскортикальным доступом частым осложнением при транскортикальном доступе к III желудочку являются судорожные приступы, которые встречались в 23% случаев (при транскортикальных доступах – в 8%). Также при транскортикальном доступе к III желудочку чаще, чем при транскортикальном, встречаются когнитивные нарушения – 20 и 12% соответственно, а также эндокринопатия – 12 и 4% соответственно (B.D. Milligan et al., 2010).

В 2015-2017 гг. проводился ретроспективный анализ 37 пациентов с опухолями, которые распространялись на боковые и III желудочки. Во всех случаях проведено «полностью эндоскопическое удаление». Эндоскопический фронтальный транскортикальный трансвентрикулярный трансхороидальный доступ был выполнен у 26 пациентов, а фронтальный транскортикальный трансвентрикулярный – у 11. Осложнения наблюдались у 16,7% пациентов и проявлялись следующими симптомами: мутизм разной степени выраженности (40%), пирамидные нарушения (30%), глазодвигательные нарушения (10%), темпоральная гемианопсия (10%) и менингоэнцефалит (10%).

Использование эндоскопического фронтального транскортикального доступа к боковому желудочку и эндоскопического фронтального транскортикального трансхороидального доступа к III желудочку сопровождается временными неврологическими осложнениями в 16,7%. Неврологические осложнения были временными и полностью регрессировали в течение 1 недели – 2 мес. У одного пациента осложнение носило перманентный характер (темпоральная гемианопсия). Послеоперационная летальность отсутствовала.

Отсутствие летальности, транзиторный характер осложнений, их незначительное влияние на качество жизни пациента после операции дают возможность использовать эндоскопический фронтальный транскортикальный доступ при поражении боковых и III желудочков, при этом радикальность удаления практически не зависит от размера опухоли.



**Александр Сергеевич Сечко (кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии УжНУ)** рассказал об особенностях использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга для хирургического лечения

глиом ГМ супратенториальной локализации. Он подчеркнул, что важным критерием эффективности хирургического лечения наряду с выживаемостью является качество жизни в послеоперационном периоде.

Проведен анализ основных показателей эффективности удаления глиом ГМ при использовании системы интраоперационного нейрофизиологического мониторинга Medtronic Xomed NIM-Eclipse. В него были включены 19 прооперированных на базе ОКЦНН в 2016-2017 гг. пациентов с глиомами

I-IV степени анаплазии, расположенными в функционально важных зонах. Все пациенты подвергались интегрированной клинической оценке до и после оперативного вмешательства по шкалам Карновского, Гамильтона, MMSE.

В группе исследования максимальный объем резекции был достигнут в 63% случаев, субтотальный – в 26%, частичный – в 11%. По данным интегрированной клинической оценки, снижение количества баллов в послеоперационном периоде не отмечалось. Докладчик заключил, что использование системы интраоперационного мониторинга – эффективный и безопасный способ снижения дополнительного неврологического дефицита в послеоперационном периоде после удаления глиом ГМ супратенториальной локализации.



**Кандидат медицинских наук Оксана Владимировна Земскова (отделение радионейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины)** посвятила свой доклад

новым подходам к оценке ответа на комплексное лечение в нейроонкологии. Она отметила, что ключевым моментом для принятия клинических решений относительно определения эффективности комплексной терапии опухолей мозга является оценка данных нейровизуализации. При этом возникают значительные трудности, в первую очередь в интерпретации изменений при псевдопрогрессии после ЛТ или ХТ и при позитивном псевдоответе в случае использования антиангиогенной терапии.

Представляет интерес анализ данных 39 пациентов, прооперированных по поводу глиобластомы на базе Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины в 2014-2016 гг., у которых адьювантно применялась ХТ (темозоломидом) и стереотаксическая радиотерапия по стандартной схеме. Лечение рецидива опухоли заключалось в повторном оперативном вмешательстве, ХТ, антиангиогенной терапии, радиохимиотерапевтическом лечении. МРТ-мониторинг проводился по стандартному протоколу.

Безрецидивная и общая выживаемость в исследуемой группе составили соответственно 9,3 и 18,4 мес. При оценке данных МРТ-мониторинга использовались критерии Мак-Дональда (1990), RANO (2010), модифицированные критерии RANO (2017). У 38% пациентов отмечалось транзиторное увеличение области накопления парамагнетика в зоне удаления опухоли и облучения с дальнейшим ее уменьшением, что ретроспективно трактовалось как псевдопрогрессия. Среди 14 пациентов, которые получали антиангиогенную терапию при рецидиве заболевания, у 57% был получен псевдоответ, а у 26% имела место диссоциация между данными нейровизуализации и клиническим статусом.

Оценка ответа опухоли на комплексное лечение у нейроонкологических пациентов остается сложной проблемой. Основные трудности связаны с диагностическими ошибками при наличии псевдоответа и псевдопрогрессии. На современном этапе критерии RANO имеют значительные преимущества перед общепринятыми критериями Мак-Дональда, позволяя улучшить мониторинг.

О роли изменения структуры сосудов и метаболической дисфункции в глиомах для персонализации лечения и прогноза рассказал доцент кафедры

неврологии, нейрохирургии и психиатрии УжНУ (ОКЦНН), главный внештатный детский нейрохирург управления здравоохранения Закарпатской областной государственной администрации, доктор медицинских наук Юрий Юрьевич Чомоляк.

Он отметил, что акцент лечения нейроонкологических пациентов требует индивидуализации и направлен на изучение метаболических особенностей. Как известно, гипоксия способствует прогрессированию и инвазии опухолей, вызывает генетическую нестабильность, формирует иммуносупрессивное окружение, приводит к химио- и радиорезистентности. Гипоксия также является одним из основных факторов неангиогенеза благодаря активации VEGF. Неангиогенез определяет стремительное прогрессирование симптомов, вызывает отек вокруг опухоли и снижает эффективность цитотоксической терапии.

В ходе исследования выявлено, что опосредованные признаки гипоксии в опухолях мозга (75-81%) свидетельствуют о дисфункции микроциркуляторного звена. Механизм развития связывают с наличием особых популяций гладкомышечных клеток стенки сосудов, способных к усиленному захвату ионов кальция под воздействием определенных цитокинов, и повышением уровня карбоксилированной  $\gamma$ -глутаминовой кислоты. В злокачественных глиомах определяются структурные признаки стойкого спазма артериол с уменьшением их просвета и значительными изменениями ультраструктурной организации стенки сосудов с нарушением проницаемости. Степень дистрофических поражений коррелирует с выраженностью отека, дисконформацией волокон рыхлой соединительной ткани гипоксического поражения, нарастанием фиброза и начальными признаками гиалиноза стенки сосудов.

Наиболее ярко это прослеживается при анапластических астроцитомах. Изменения ультраструктуры сосудов усугубляются по мере нарастания злокачественности. Морфологические признаки гипоксии при опухолях ГМ выявлены в 83% наблюдений. Толщина базальных мембран активированных сосудов глиобластом в сравнении с анапластическими и диффузными астроцитомами достоверно увеличивается в 1,3 и 1,5 раза соответственно.

Важным фактором деструктивных изменений является сосудистое ремоделирование и гипоксия. Количественные показатели энергетического статуса опухоли репрезентативны для оценки уровня ее гипоксии и могут быть использованы для прогнозирования течения опухолей ГМ. Молекулярные механизмы, которые определяют формирование индивидуального фенотипа опухолей, имеют разные пути активации и реализации и требуют дальнейшего изучения.

Помимо представленных тем, были рассмотрены инновационные лазерные и навигационные технологии, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, возможности эндоскопической хирургии, ЛТ и диагностики. Кроме того, на съезде были заслушаны отчеты клиник о проделанной работе, рассмотрены перспективы дальнейшего развития нейроонкологии в Украине. Одним из основополагающих принципов современной нейроонкологии является сохранение и быстрое восстановление функции нервной системы пациента после хирургического вмешательства с обеспечением высокого качества жизни.



# Ингибиторы PD-1 и PD-L1: в чем отличия?

**Одним из наиболее обсуждаемых методов, применяемых для лечения больных онкологического профиля, является усиление иммунной противоопухолевой активности путем блокирования иммунных контрольных точек. Воздействие на Т-лимфоцитарное звено иммунной системы онкологических больных обеспечивает долговременное клиническое преимущество. В доклинических и на ранних фазах клинических исследований подтверждено, что воздействие на лиганд запрограммированной клеточной смерти 1 типа (PD-L1) и его рецептор (PD-1) может обеспечивать продолжительный клинический ответ у пациентов с различными типами опухолей. Достигнутые результаты изменили парадигму лечения таких больных и понимание того, как иммунная система человека взаимодействует с опухолью.**

## Предпосылка к созданию PD-L1 или PD-1 — ускользание от иммунного ответа

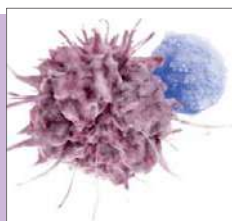
Развитие злокачественного новообразования представляет собой многоступенчатый процесс, характеризующийся накоплением генетических и эпигенетических изменений. Эти изменения, специфические для злокачественных клеток, приводят к появлению антигенов, способных распознаваться иммунной системой. В результате циркулирующие иммунные клетки могут атаковать и уничтожить предраковые или злокачественные клетки подобно тому, как они атакуют возбудителей инфекций. Тем не менее, активация иммунной системы является сложным явлением, зависящим от баланса между стимулирующими и ингибирующими сигналами [1]. Последние необходимы, чтобы предотвратить аутоиммунные процессы в здоровом человеческом организме.

Ингибирующие иммунные контрольные точки связаны с сигнальными путями, которые снижают модуляцию ответов иммунной системы Т-лимфоцитов, блокируя неадекватное распознавание нормальной ткани активированными иммунными клетками и предотвращая аутоиммунные процессы. К настоящему времени идентифицированы различные молекулы иммунных контрольных точек, включая цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4), рецептор запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1), Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3 (TIM-3), ген лимфоцитарной активации-3 (LAG-3) и другие [8].

Чтобы не быть уничтоженной иммунной системой, опухоль использует механизмы ускользания от иммунного ответа. Факторы, связанные с этим феноменом, включают:

- отсутствие сильных опухолевых антигенов или эпитопов, распознаваемых Т-лимфоцитами;
- минимальную активацию опухольспецифических Т-лимфоцитов;
- слабую инфильтрацию Т-лимфоцитов в пределы злокачественного новообразования;
- снижение регуляции основного комплекса гистосовместимости на опухолевых клетках;
- активацию иммуносупрессивных факторов и клеток в микроокружении опухоли [5].

Рецепторы PD-1 и B7.1 представляют собой отрицательные регуляторы активации Т-лимфоцитов. Связывание PD-L1 с этими рецепторами подавляет миграцию лимфоцитов, их пролиферацию и секрецию цитотоксических медиаторов и таким образом ограничивает способность иммунной системы уничтожать опухолевые клетки. Рецепторы PD-1 и B7.1 экспрессируются Т-лимфоцитами. Лиганд PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками, а также иммунными клетками, инфильтрирующими опухоль [2].



Экспрессия PD-L1 наблюдается при широком спектре солидных опухолей, онкогематологических заболеваний и коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что экспрессия PD-L1 является распространенным механизмом, позволяющим раковым клеткам избежать разрушения иммунной системой.

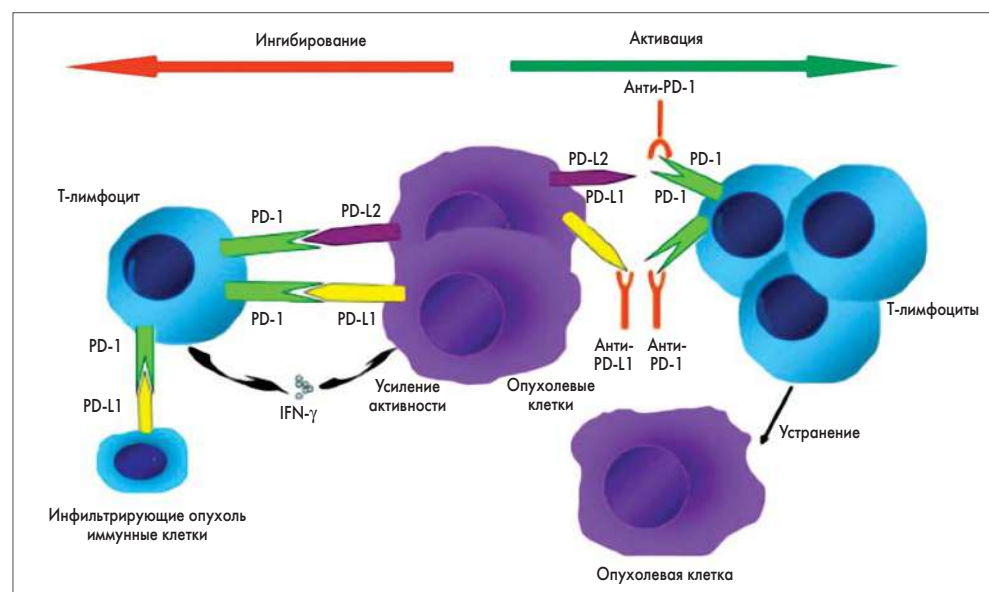


Рис. 1. Механизм блокирования иммунных контрольных точек ингибиторами PD-1 и PD-L1 [1]

Предотвращение взаимодействия PD-1/PD-L1 способно значительно усилить функцию Т-лимфоцитов, приводя к возникновению у последних выраженной противоопухолевой активности. Эти данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов иммунных контрольных точек должно быть наиболее эффективным у пациентов, у которых ранее существовавший иммунитет был подавлен за счет экспрессии PD-L1, а значит, может быть снова активирован [3].

## Разные мишени и терапевтическое воздействие

В современной онкологии используются две стратегии воздействия на сигнальный путь PD-1/PD-L1, которые привели к разработке двух соответствующих групп препаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек (рис. 1). Без лечения действие PD-1 способствует подавлению функции Т-лимфоцитов.

Терапия, направленная на блокирование PD-1, делает невозможным его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, но допускает взаимодействие лиганда PD-L1 с рецептором B7.1 на поверхности Т-лимфоцита – то есть остается доступным один из путей подавления иммунной системы и ускользания от иммунного ответа.

Ингибирование PD-L1 устраняет угнетающее воздействие опухолевой клетки на Т-лимфоцит, но не препятствует взаимодействию PD-1 с лигандом PD-L2, необходимому для профилактики аутоиммунных явлений. Препарат Тецентрик (атезолизумаб) является единственным на сегодняшний день анти-PD-L1-препаратом.

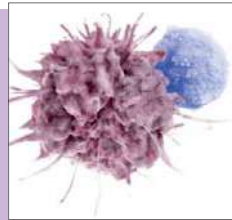


«Мы рассматриваем PD-L1 в качестве ключевого звена в подавлении противоопухолевого иммунитета, поскольку этот лиганд взаимодействует не только с PD-1, но и с B7.1. Кроме того, воздействие на PD-L1 не влияет на взаимодействие между рецептором запрограммированной смерти и лигандом второго типа (PD-L2), позволяя онкологическому больному сохранить нормальный иммунный гомеостаз. Блокируя PD-L1, мы обеспечиваем лучший профиль безопасности лечения, чем при блокировании PD-1».



Даниэль Чен, руководитель отдела исследований иммунотерапии Genentech, ведущий разработчик атезолизумаба

Также установлено, что при назначении анти-PD-L1-терапии в течение первых 2 недель или даже первого месяца организм пациента активно перестраивает иммунный ответ. При первом введении ингибитора PD-L1 количество активированных Т-лимфоцитов в крови пациента резко повышается. Затем активированные Т-лимфоциты мигрируют в периферические ткани и накапливаются в опухоли, вызывая явление псевдопрогрессии (рис. 2). При введении ингибитора PD-1 это явление не наблюдается.



Возрастающая активность Т-лимфоцитов после введения ингибитора PD-L1 отмечается у каждого пациента онкологического профиля, независимо от функционального статуса и исходного состояния иммунной системы. Разработчики предполагают, что эта особенность может обеспечивать преимущество в отдаленной выживаемости пациентов, в том числе тех, у которых исходный иммунный ответ на опухоль был очень низким.

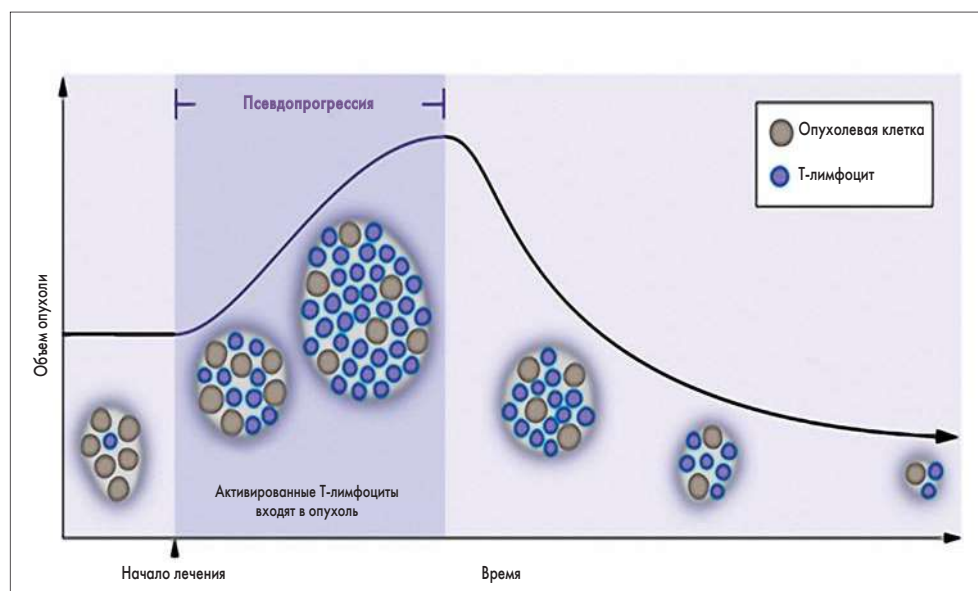


Рис. 2. Ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек с кратковременным увеличением объема опухоли (псевдопрогрессией; H.J. West, JAMA, 2015)



Это подтверждается в исследованиях: пациенты с низким уровнем иммунного ответа на опухоль или даже его отсутствием (независимо от того, каким именно способом у них определялся иммунный ответ) все равно имеют преимущество в выживаемости при терапии ингибитором PD-L1, причем не только выживаемости без прогрессирования, но и общей выживаемости.

«Тецентрик – это первый и единственный иммуно-терапевтический противоопухолевый анти-PD-L1-препарат, позволяющий онкологическим пациентам жить значительно дольше – независимо от уровня экспрессии PD-L1 или гистологических характеристик заболевания. Существенную пользу он обеспечивает даже тем пациентам, у которых заболевание характеризуется низким уровнем экспрессии PD-L1 или она отсутствует».

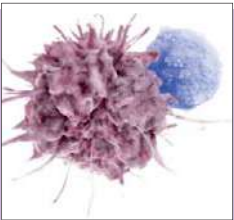


Сандра Хорнинг, главный медицинский директор и руководитель глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании Roche

### Структура молекулы

Ингибиторы PD-1/PD-L1 по структуре представляют собой моноклональные антитела, полученные с помощью биотехнологий. Большинство терапевтических моноклональных антител, которые в настоящее время используются для таргетной терапии в онкологии, содержат тяжелую цепь иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Домены Fc моноклональных антител могут быть определяющими для эффективности PD-L1/PD-1 [4].

В отличие от анти-PD-1-препаратов, среди которых есть IgG4-антитела, Тецентрик представляет собой полностью гуманизованное моноклональное антитело IgG1, которое нацелено на трансмембранный белок PD-L1, экспрессируемый на поверхности опухолевых и иммунных клеток. Это моноклональное антитело содержит модифицированный домен Fc, задача которого – ограничить антителозависимую и комплементарно-зависимую цитотоксичность. Специально введенная в структуру молекулы модификация (изменение Asp-Ala, введенное в положение 298) исключает способность домена связываться с человеческими Fcγ-рецепторами [6, 7].



Таким образом, ингибиторы PD-1 и PD-L1 представляют собой разные иммуноглобулины (IgG1 или IgG4), обладающие разной структурой молекулы, сайтами связывания, действие которых направлено на разные мишени [6, 7].

### Безопасность

В целом терапия ингибиторами PD-1/PD-L1 хорошо переносится пациентами, проявления токсичности ниже, чем при лечении ингибитором другой иммунной контрольной точки – CTLA-4. Это связано с существенным различием в механизме содействия этих молекул (рис. 3) и влиянии на разные сигнальные пути. Токсичность лечения ингибиторами PD-1/PD-L1 может быть более выраженной у пациентов с аутоиммунными процессами, проявления которых контролируются лигандами PD-L1 и PD-L2.

Пациенты, получающие ингибиторы иммунных контрольных точек, нуждаются в тщательном мониторинге для своевременного выявления и устранения побочных эффектов, в том числе аутоиммунных процессов.

Большинство побочных эффектов не требуют прекращения терапии и могут быть устранены путем симптоматического лечения. В некоторых случаях они достаточно выражены и необходима их немедленная коррекция.

Вмешательство в иммунную систему может провоцировать осложнения с ее стороны. Преимуществом анти-PD-L1-терапии является более низкий риск аутоиммунных процессов, поскольку ингибирующее звено PD-1/PD-L2 остается

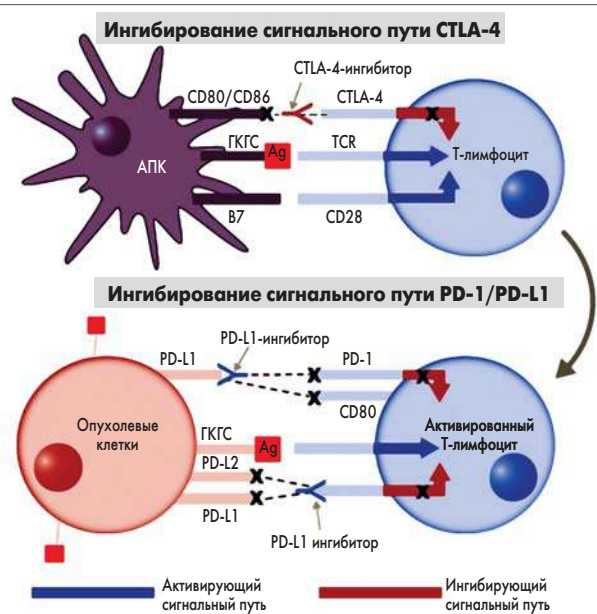


Рис. 3. Механизм действия разных ингибиторов иммунных контрольных точек [8]

АПК – антигенпрезентирующая клетка; CTLA-4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4; ГКГС – главный комплекс гистосовместимости; TCR – Т-клеточный рецептор

активным. При развитии иммунной токсичности в большинстве случаев терапию не прекращают, но дополнительно назначают сопроводительное лечение (стероиды) для контроля этих побочных явлений. Следует учитывать, что пациенты могут получать иммунотерапию в течение многих лет без появления какой-либо дополнительной токсичности [4].

«В ходе исследований мы видим реальные отличия между ингибиторами PD-L1 и PD-1. Это препараты разных групп. Мы также видим разницу в том, насколько агрессивной должна быть сопроводительная терапия, направленная на предотвращение и коррекцию осложнений».



Даниэль Чен, руководитель отдела исследований иммунотерапии Genentech, ведущий разработчик атезолизумаба

### Персонализация иммунотерапии в будущем

Точная идентификация и понимание механизмов ускользания от иммунного ответа у отдельных больных онкологического профиля позволит проводить персонализированную противоопухолевую иммунотерапию, при которой моно- и комбинированную иммунотерапию выбирают исходя из наличия специфических особенностей состояния иммунной системы [3].

Предполагается, что широкий спектр фенотипов опухолей может требовать разных иммунотерапевтических стратегий. J. Kim и D. Chen (2016) предложили гипотетический алгоритм, в котором исследуются онкологические биомаркеры, связанные с резистентностью опухоли, включая наличие Th1-иммунитета, экспрессию PD-L1, исключение Т-лимфоцитов из опухоли, экспрессию молекул комплекса гистосовместимости, а также наличие или отсутствие других иммуномодулирующих факторов [5]. Эти данные сопоставляются с конкретными схемами иммунотерапии, которые устраняют основную причину неэффективного противоопухолевого иммунного ответа.

Для пациентов, опухоли которых демонстрируют воспалительный фенотип и признаки исходно существовавшего иммунного ответа, сильную экспрессию PD-L1, высокую мутационную нагрузку, может быть достаточной только монотерапия ингибиторами PD-L1 или PD-1.

Опухоли с воспалительным фенотипом, использующие другие механизмы ускользания от иммунного ответа, могут потребовать комбинированной терапии, например сочетания ингибитора PD-L1 или PD-1 с ингибитором индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO).

Пациентам с невоспалительным фенотипом опухоли может быть назначена комбинация ингибитора PD-L1 или PD-1 с терапией, нацеленной на другие механизмы резистентности (например антиангиогенная, анти-OX40 или химиотерапия. Персонализированная иммунотерапия позволит использовать конкретные схемы, подбираемые исходя из биологических особенностей опухоли у конкретного пациента [5].

«Исследования Тецентрика продолжают, их промежуточные результаты вдохновляют нас».



Даниэль Петрилак, профессор онкологии и урологии, руководитель одной из исследовательских программ атезолизумаба, Йельский онкологический центр

Сегодня комбинированные терапевтические стратегии, включающие иммунотерапию – это область, которая представляет значительный интерес. В настоящее время нет ни одного официально одобренного биомаркера, прогнозирующего ответ на анти-PD-1 / анти-PD-L1-терапию [3, 8]. Важно понимать, что экспрессия PD-L1 не является единственным фактором, определяющим терапевтический ответ. Комбинированная иммунотерапия может быть использована при PD-L1-отрицательных опухолях или опухолях с неопределенным статусом и может включать химиотерапию и другие подходы, например, антиангиогенные соединения или лучевую терапию. Опухольеспецифические антигены, большое количество которых высвобождается во время индуцированной химиотерапией некроза опухоли, потенциально способны увеличить иммуноспецифичность опухоли и, следовательно, повысить эффективность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [8].

### Литература

1. Aydin A.M., Wolu S.L., Hutchinson R.C. et al. Spotlight on atezolizumab and its potential in the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 1487-1502.
2. Chen D., Mellman I., Herbst R. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* Nov 2014.
3. Meng X., Huang Z., Teng F., Xing L., Yu J. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 41(10). 2015: 868-876.
4. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy – inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res.* 2012 Dec 15; 18 (24): 6580-7.
5. Kim J.M., Chen D.S. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Annals of Oncology.* Vol. 27, issue 8, 1 August 2016: 1492-1504.
6. www.invivogen.com.
7. Scapin G., Yang X., Prorise W. et al. Structure of full-length human anti-PD-1 therapeutic IgG4 antibody pembrolizumab. *Nat Struct Mol Biol.* 2015 Dec; 22 (12): 953-8. doi: 10.1038/nsmb.3129. Epub 2015 Nov 23.
8. Nguyen-Ngoc T., Reck M., Tan D., Peters S. Immunotherapy and Targeted Therapies in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *European Oncology & Haematology.* 2017; 13 (1): 35–52.

Підготувала Катерина Котенко



## О реформе здравоохранения

**В текущем году Министерство здравоохранения (МЗ) Украины представило пакет законодательных инициатив, предусматривающих ряд принципиальных изменений в украинской медицине. Обсуждение реформы продолжается, на этапе ее внедрения возникает ряд проблем. Об идеях, положенных в основу реформы, нерешенных вопросах и возможном влиянии реформы на состояние украинской онкогематологии рассказал доктор медицинских наук, профессор Сергей Викторович Клименко. Он, как главный внештатный специалист МЗ Украины в области гематологии, непосредственно участвовал в обсуждении государственных инициатив и знает ситуацию в подробностях.**

**?** Сергей Викторович, сегодня много говорят о реформе здравоохранения, но на пути ее внедрения возникает множество проблем, и процесс реформирования движется очень медленно. Расскажите о Вашем видении этого процесса. На каких принципах основывается реформа в целом?

— Действительно, мы находимся в процессе глубокой, коренной перестройки системы здравоохранения, и она проходит непросто. В основу реформы положено много рациональных идей, необходимых действий, но реализовать их на практике в украинских реалиях довольно сложно. На мой взгляд, основная проблема состоит в том, что системе здравоохранения катастрофически не хватает финансирования, да и Украина в целом находится в сложной экономической ситуации. Сбор средств на медицину по-прежнему будет осуществляться в основном через налоги. Государство декларирует, что налог увеличиваться не будет, но изменится перераспределение финансовых средств. Так, в основу реформы положена идея о предоставлении гарантированного пакета медицинских услуг и лекарственных средств, равно доступного всем гражданам Украины и ежегодно финансируемого из государственного бюджета. То есть по сути это система государственного страхования. Планируется, что все выплаты станут персонализированными — средства будут следовать за пациентом в то медицинское учреждение, где он собирается лечиться.

Медикаменты в реформированной системе здравоохранения МЗ Украины планирует закупать по трем спискам: по «зеленому» будет 100% обеспечение; по «красному» государственная компенсация оплат не предусмотрена, и пациент сможет получать препараты только за собственные средства; и по «синему списку» будет совместная оплата — часть компенсируется государством, часть — пациентами. Очевидно, что лимит затрат здравоохранения Украины на одного человека в год будет достаточно ограниченным, и пока неясно, какие именно медикаменты войдут в «синий» список. Велик риск, что при дефиците финансирования пациентам будет доступен только определенный перечень услуг, а вот насколько будут финансироваться государством высокочрезвычайно затратные области медицины, такие как онкогематология, остается неясным. Возможно, что доступ к дорогостоящему лечению будет затруднен. Еще раз хочу подчеркнуть: основная проблема внедрения реформы — не столько рациональное использование средств, сколько то, что Украина действительно небогатая страна. При существующем объеме государственного бюджета, выделенного на медицину, сделать что-то масштабное очень сложно.

В настоящее время уже юстирован закон об автономизации № 2309-д «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Украины в отношении усовершенствования законодательства по вопросам здравоохранения». В нем уточнены особенности организационно-правового статуса учреждений здравоохранения, их классификация, требования к учредительным документам и управлению. Установлен упрощенный порядок реорганизации учреждений здравоохранения — государственных и коммунальных, указан порядок переоформления лицензий и т.д. Введен ряд стимулов, в том числе финансовых, для реорганизации учреждений здравоохранения в казенные и коммунальные некоммерческие предприятия. Это нужно приветствовать, поскольку, по моему мнению, наличие большого числа медицинских

учреждений является преимуществом на начальном этапе реформирования системы здравоохранения в Украине. Следует не сокращать их административно, а позволить им как можно скорее вступить в конкурентную борьбу между собой за долю рынка медицинских услуг и предоставить возможности самообеспечения и развития. Если этого не сделать, то административными механизмами могут быть сформированы монополии в медицине, борьба с которыми потребует очередной, еще более сложной реформы, а цены на медицинские услуги станут завышенными. То, каким образом будет решаться вопрос реструктуризации медицинской сети, покажет, по какому пути — централизации или децентрализации — будет развиваться отечественная медицина. С одной стороны, централизованная система характеризуется большей координацией и способностью распределять медицинские услуги более равномерно и работать в условиях экономики большого масштаба. В то же время при централизации в системе может отсутствовать стимул к конкуренции и инновациям, она может плохо отвечать на разнообразные запросы потребителей. Децентрализованная система здравоохранения с процессом принятия решений, который регулируется рынком, органами местного самоуправления, способна обеспечить больше альтернатив и инноваций, хотя может иметь проблемы, связанные с недостаточным объемом базовой экономики и сложностями координации. Мое мнение, что для Украины лучшей будет в большей степени децентрализованная система здравоохранения, а медицинским учреждениям следует как можно скорее дать возможность работать в рамках здоровых финансовых отношений. Чем меньше учреждений здравоохранения останется к моменту, когда здоровые финансовые отношения станут возможными, тем более монополизированной и затратной станет медицина. Однако нужно не только поспешить с реформами, но и сохранить сектор некоммерческих медицинских учреждений. Следует отметить, что некоммерческие (неприбыльные) медицинские структуры более распространены в мире, чем коммерческие. С чем это связано? Частный сектор работает эффективнее, когда все участники процесса хорошо информированы. Но ведь для медицины это не так, и в результате много потребителей-пациентов могут считать, что они находятся в уязвимом положении и медицинские работники легко используют их ради прибыли. По этой причине они предпочитают иметь дело с неприбыльными поставщиками услуг, которые, вероятно, работают с более альтруистическими мотивациями. Кроме того, общество убеждено, что каждый гражданин имеет право на определенный уровень медицинской помощи, который окажется недоступным, если вся система здравоохранения будет поделена между коммерческими структурами. Парадигма прибыльности предполагает, что услуга внедряется по платежеспособности, а не по потребности. Также коммерческие структуры не учитывают все расходы и выгоды, связанные с производством услуги (такие как общественный статус профессионала, творчество, научная реализация). По моему мнению, неприбыльная организация как основная модель оказания помощи пациентам с гематологическими заболеваниями наиболее привлекательна. Но для неприбыльных организаций возникает проблема источников финансирования. При переходе на самоокупаемость за какие средства модернизировать сами учреждения и приобретать дорогостоящее оборудование? Благотворительные организации и фонды вряд ли смогут решить эту проблему в рамках целой страны.



С.В. Клименко

А если привлекать инвестора — речь, наверное, будет идти о создании прибыльного предприятия. Пока непонятно, как этот вопрос будет решен.

**?** Что реформа предлагает изменить в оплате труда медицинских работников?

— Реформаторы предполагают, что врачи общей практики будут получать оплату на основе подушных тарифов обслуживания в рамках гарантированного пакета медицинской помощи зарегистрированных пациентов, скорее всего, на основе международного классификатора обращений за первичной медицинской помощью ICPC-2. Специалисты — финансирование за прием, а в стационаре будет установлен тариф за случай (надеюсь, что посредством финансирования наперед). Проводятся совещания, обсуждения в экспертной среде особенностей работы в таких условиях. И если достаточно легко оценить затраты на обслуживание населения врачом общей практики, разовую консультацию специалиста, то рассчитать стоимость стационарной помощи на основе общепринятой в мире системы DRG (диагностически связанных групп) в нашей стране будет весьма затруднительно. Одна из причин — недостаточная регистрация финансовых аспектов ведения пациентов, которые кроме медикаментов и услуг, получаемых в больницах, вынуждены самостоятельно покупать лекарства, оплачивать диагностические процедуры. А чем меньше достоверной статистической информации о том, сколько в среднем стоит в реальности лечение острого лейкоза, лимфомы, других сложных патологических состояний в нашей стране, тем больше вероятность, что работа клиник будет оценена неадекватно. Во всем мире подобную информацию собирают и систематизируют страховые компании, а также крупные ассоциации провайдеров медицинских услуг, работающих однотипно. Я присутствовал на обсуждении организаторами здравоохранения США вопроса, сколько должна стоить в США трансплантация костного мозга. Обсуждение значительного накопленного опыта было жарким, одобрить математическую пошаговую калькуляцию необходимых средств на заседании так и не удалось. В итоге американские коллеги сошлись во мнении, что клиникам нужно компенсировать расходы по максимальной планке прецедентов — «чтобы точно хватило». Всем присутствующим было понятно, что при этом за большинство процедур клиники США будут получать больше, чем процедура стоит в реальности. И это притом что в США проводится очень много однотипных процедур трансплантации костного мозга, а регистрация затрат скрупулезна. На мой взгляд, расчет тарификации по DRG в Украине станет настоящим вызовом для финансистов.

Следует принять, что многие начинания в здравоохранении при их реализации на практике потребуют больших затрат, чем было исходно запланировано. Необходимо существенно повышать уровень зарплат медицинских работников, и повышение должно быть не за счет сокращения персонала. По среднему количеству врачей, непосредственно предоставляющих медицинскую помощь, показатель для Украины ниже среднего по Европе и составляет 2,7 доктора на 1000 населения. У нас есть дефицит медицинских кадров большинства звеньев здравоохранения и по-прежнему велик их отток за рубеж.



## ❓ Как реформа может сказаться на обеспечении украинской гематологической службы?

— Пока неясно, с какими предложениями выступит МЗ Украины в отношении отдельных служб, и в частности гематологической. Думаю, что в свете реформы каждый из гематологов будет приобретать все большую субъектность, и это логично: каждый врач, хоть и действует по протоколу, обладает собственным накопленным опытом, назначает лечение и несет личную ответственность за пациента. И все же система здравоохранения должна функционировать как экосистема, а не как эго-система. Говоря о планировании, мы представляем себе некий идеальный мир, действующий в интересах пациента. Но на практике организовать даже простое обследование пациента с онкогематологическим заболеванием непросто в современных реалиях украинской медицины, поскольку оно предполагает проведение морфологических, иммунологических, цитогенетических, молекулярно-биологических исследований, позитронно-эмиссионной томографии и т.д., которые, как часто оказывается, выполняются в разных учреждениях и ведомствах, не связанных между собой прямыми обязательствами. То же самое происходит и с организацией трансплантации костного мозга взрослым. Ощущается острый дефицит здоровых финансовых отношений, поскольку только они могут упорядочить процессы в здравоохранении. Реформирование обьязано решить эту проблему.

## ❓ Кстати, о трансплантации в целом и аллогенной трансплантации костного мозга в частности. В течение многих лет обсуждается острая необходимость ее развития в Украине, но ничего не происходит. Как вы видите решение этой проблемы и может ли помочь реформа?

— По моему глубокому убеждению, развитие трансплантологии в контексте лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями — это один из приоритетов медицины в Украине. Те средства, которые тратит государство, отправляя пациентов за рубеж на аллогенную трансплантацию, можно было бы и следует использовать для развития трансплантологии в нашей стране. Технически все возможности для этого есть: ведь еще в 2003 г. аллогенная трансплантация костного мозга для взрослых была запущена в Украине, до 2008 г. периодически проводилась в Киевском центре трансплантации костного мозга, где осуществлено 6 пересадок от родственных доноров. То есть процесс был запущен и отлажен, но нужна была политическая воля на то, чтобы его поддержать и финансово обеспечить. Неоднократно по этому поводу собирались для обсуждения ключевые украинские специалисты, но пока что особого прогресса не было.

Однако проблема не только в том, чтобы иметь учреждение, способное проводить аллогенную трансплантацию, и финансировать его. В это учреждение должны поступать пациенты, которые правильно обследованы и адекватно пролечены на всех предшествующих этапах. С этой проблемой мы уже сталкивались, когда Киевский центр трансплантации костного мозга начинал свою работу по внедрению аутологической трансплантации при миеломной болезни — в начале 2000-х гг. число адекватно пролеченных пациентов в Украине оказалось критически малым. Ведущим украинским специалистом-гематологам пришлось приложить немало усилий для информирования и обучения сотрудников украинских клиник, чтобы правильно предлеченные пациенты с миеломной болезнью начали поступать на аутологическую трансплантацию.

Точно та же ситуация будет и с аллогенной трансплантацией костного мозга. Речь идет в первую очередь о больных с острым лейкозом, которым показана эта процедура. Даже сейчас, когда существует потенциальная возможность отправить пациента на трансплантацию за рубеж, а процедура подачи заявок в МЗ Украины для получения направления проста, подобных заявок поступает относительно немного. Возникает вопрос: а где все эти пациенты, которым, по идее, необходима трансплантация? Ответ, видимо, состоит в неудовлетворительной диагностике и неудачах в проведении начальных этапов лечения. Для меня

индикатором эффективности заявленных реформ станут возможности в организации лечения острого лейкоза у взрослых, которое включает быстрый и полный диагностический алгоритм, агрессивную химиотерапию, борьбу с ее осложнениями и закрепление ремиссии путем пересадки стволовых гемопоэтических клеток. Все недостатки существующей системы здравоохранения отчетливо видны на примере пациентов с острым лейкозом. Это отсутствие учреждения, которое было бы идеологическим драйвером в лейкологии, и референтного центра по диагностике острого лейкоза у взрослых; недостаток коллективов, обеспеченных всем необходимым для оказания помощи больным с лейкозом; дефицит налаженных, эффективных взаимодействий между учреждениями и специалистами для решения комплекса проблем пациентов.

Можем ли мы это организовать? Мой ответ — да. В Украине существуют давние и славные традиции в гематологии. Как говорят американцы, «наиболее действенный залог успешного бизнеса — это красивая история его создания». А история у гематологии есть. Старейшее из специализированных гематологических учреждений страны — Институт гематологии и трансфузиологии — создано в г. Киеве при академике А.А. Богомольце еще в 1935 г. Сейчас активно обсуждают, не много ли у нас институтов гематологии, не следует ли нам избавиться от них. Но, говоря аллегорически, мы обычно не разрушаем здания, собираясь делать ремонт в квартире. Хотя, если расчищать путь для медицинских структур-монополистов, то, наверное, нужно закрывать. Мое мнение — очень важно сохранить имеющееся наследие и дать ему возможность найти свое место в реформированном здравоохранении. Необходимо понимать, что институт — это не одна из больниц, которых и так много в нашей стране, а учреждение, чье предназначение — идеологическая, организационная, методическая и консультативно-экспертная роль в профильной службе. Реформа должна не сократить такие учреждения, а вдохнуть в них новые смыслы, необходимые для решения наболевших проблем. Пока что, обсуждая реформы, говорят о глобальных процессах, но тактические вопросы, подобные функционированию отдельных служб, лечению определенных нозологий, еще остаются неохваченными. Да, если не будет изменена система финансирования здравоохранения, о которой так много говорят сейчас, мы не сдвинемся с мертвой точки. Но важно как можно скорее переходить от обсуждения общих вопросов к частным, тактическим, собирая все звенья в единую цепь — прежде всего в интересах пациента.

## ❓ Государство декларирует переход на международные медицинские протоколы диагностики и лечения, то есть врач сможет пользоваться зарубежными руководствами без их адаптации. Как вы оцениваете этот шаг: не связан ли он с новыми рисками, в частности, с тем, что некоторые из назначенных по зарубежным протоколам препаратов могут быть не зарегистрированы в Украине и поэтому недоступны пациенту?

— Сегодня МЗ Украины разрешает врачу использовать международные рекомендации и протоколы без адаптации. Это в целом положительный шаг, расширяющий наши возможности. С одной стороны, украинские протоколы мало отличаются от зарубежных, более того, при подготовке отечественных протоколов специалисты-гематологи жестко следовали современной доказательной базе. С другой, украинские протоколы имели существенный недостаток в том, что в них не могли быть упомянуты препараты, не зарегистрированные в Украине на момент создания протокола. В дальнейшем при регистрации препаратов в протокол нужно было вносить соответствующие правки. Теперь станет проще. Но необходимо учитывать, что международных протоколов много, и они все же разные. Как один из авторов нескольких международных протоколов в составе Центрально-европейской рабочей группы по миелолипролиферативным неоплазиям, могу сказать, что отличия между протоколами, даже международными, присутствуют всегда. Они, как правило, невелики, но могут быть критически значимыми для конкретного пациента. Видимо, в новых условиях нам понадобится формирование официальных

рекомендаций от МЗ Украины, профильных профессиональных ассоциаций о том, какими протоколами предпочтительнее пользоваться. Кроме того, следование зарубежным стандартам и протоколам приводит к проблеме организации маршрута пациента: одно дело, когда маршрут прописан украинскими экспертами и адаптирован для условий нашей страны, и другое — когда он неочевиден. Ранее мы дословно переводили зарубежные протоколы при создании украинских, но все же дополняли их маршрутом пациента. Я бы рекомендовал клиникам по-прежнему иметь действующие маршруты пациента, которые бы дополняли используемые ими протоколы лечения.

Также возникает резонный вопрос о том, как быть с закупкой незарегистрированных в Украине лекарственных средств. В ответ на это уже сейчас МЗ Украины разрешает включать в список государственной закупки лекарственные средства, не зарегистрированные в Украине, и проводить процедуру закупки с тем условием, что компания-производитель регистрирует их к моменту поставки. Так, в номенклатуру закупки 2017 г. были включены препараты, которые еще не зарегистрированы в Украине, поскольку компании-производители, видимо, не были финансово заинтересованы в их регистрации — но эти препараты нужны многим пациентам. И все же остается определенный риск, что компании могут не захотеть выходить на рынок Украины даже в таких условиях.

Остается вероятность, что какой-то из назначенных пациенту препаратов будет не зарегистрирован. Вопрос, как действовать в этом случае, будет актуален всегда. Если речь идет об инновационной молекуле, пациент может воспользоваться программой ускоренного доступа, как правило, предлагаемой компанией-производителем. Эта процедура одноразовой официальной регистрации препарата находится в правовом поле. В украинских реалиях она вполне воспроизводима и практикуется, хоть и непроста. А вот для случаев, когда препарат не является инновационным и не может быть получен по программе ускоренного доступа, юстированного пути пока нет. Механизмом может стать созыв авторитетного консилиума, призванного принять решение об абсолютной необходимости назначения незарегистрированного препарата, оценить риски, которые могут возникнуть в процессе его транспортировки, использования, и дать соответствующие рекомендации. Однако этот процесс требует проработки, чтобы защитить пациента от риска использования некачественных лекарственных средств, и ввода в правовое поле.

## ❓ В завершение — на чем бы вы хотели сфокусировать внимание наших читателей?

— Все же, вопреки обилию проблем, давайте верить в лучшее. Настолько большие усилия прилагаются для обсуждения и реализации реформы в украинском здравоохранении, что это внушает определенный оптимизм. Роль регулятора в этом процессе очень важна — именно МЗ Украины создает ту среду, в которой здравоохранение развивается. С другой стороны, реформы — длительный процесс, а опыт последних лет показывает, что команда МЗ Украины может меняться очень быстро. В итоге о необходимости реформирования говорят уже десятилетиями, но никто не успевает его осуществить. Наверное, должна быть сформирована общенациональная консенсусная долгосрочная стратегия реформирования медицины, чтобы кадровые изменения не влияли на течение реформы. Вероятно, нужен некий независимый от политических процессов центр, который, невзирая на смены команд в министерстве, будет «поддерживать» общую линию начатых реформ и на практике реализовывать законодательные инициативы.

Как бы там ни было, нас ждет период перемен. Система здравоохранения Украины сейчас изменяет свои ценности и приоритеты. От того, насколько быстро удастся провести необходимые реформы и выбрать наилучший путь для трансформации медицины, зависит не только здоровье наших граждан, но во многом и развитие и дальнейшее существование нашего государства.



# Комбинация обинтузумаба с бендамустином в сравнении с монотерапией бендамустином у пациентов с ритуксимаб-рефрактерной индолентной неходжкинской лимфомой

Представлены результаты рандомизированного контролируемого открытого многоцентрового клинического исследования III фазы (GADOLIN)

**Пациенты с индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ), у которых не удалось достичь адекватного контроля заболевания с помощью терапии ритуксимабом, имеют ограниченные варианты последующего лечения и плохой прогноз. В исследовании оценена эффективность обинтузумаба (Газива), моноклонального антитела II типа с модифицированной схемой гликозилирования, обладающего специфичностью к антигену CD20, в комбинации с бендамустином в данной популяции пациентов.**

Результаты лечения пациентов с индолентными НХЛ, в том числе с фолликулярными лимфомами, в последнее десятилетие заметно улучшились. В значительной степени это обусловлено применением ритуксимаба – химерного моноклонального анти-CD20 антитела I типа, в результате использования которого повысились показатели ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с поздней стадией заболевания. Несмотря на эти достижения, индолентная НХЛ остается неизлечимой и у пациентов возникают рецидивы, требующие дальнейшей терапии. Бендамустин в качестве монотерапии

позволяет достичь ответа у 75-80% больных, но ответ относительно краткосрочен, медиана ВБП составляет 7-9 мес. Разработка новых методов лечения имеет жизненно важное значение, так же, как и решение вопроса, могут ли моноклональные антитела другого типа против CD20 улучшить результаты при отсутствии ритуксимаба. Обинтузумаб (Газива), моноклональное анти-CD20 антитело II типа с модифицированной схемой гликозилирования, был разработан с целью превзойти эффективность ритуксимаба. В клинических исследованиях ранних фаз обинтузумаб показал обнадеживающую активность у пациентов с рецидивом индолентной НХЛ,

ответ на терапию был отмечен также у пациентов с ритуксимаб-рефрактерными типами заболевания. В рандомизированном клиническом исследовании II фазы у 174 пациентов с рецидивирующей индолентной НХЛ объективный ответ на обинтузумаб был выше, чем при применении ритуксимаба, хотя в ВБП не наблюдалось существенной разницы.

### Методы

В открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы GADOLIN были включены пациенты из 83 клинических центров в 14 странах Европы, Азии, Северной и Центральной Америки. Основными критериями включения были: возраст 18 лет и старше; наличие гистологически подтвержденных CD20-позитивных индолентных НХЛ (включая фолликулярную лимфому I-IIIА стадии, лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточные лимфоцитарные лимфомы и макроглобулинемию Вальденстрема), рефрактерных к ритуксимабу. Пациенты имели по меньшей мере один измеримый опухолевый очаг в двухмерном измерении (>1,5 см в наибольшем измерении КТ), функциональный статус (ECOG) 0-2 и ожидаемую продолжительность жизни около 5 лет, а также ранее получали ≤4 режимов химиотерапии. Главными критериями исключения были предыдущее использование любых моноклональных антител (кроме ритуксимаба) за 3 мес до скрининга; химиотерапия или другая терапия в течение 28 дней до начала 1-го цикла; предыдущее лечение бендамустином в течение 2 лет до 1-го цикла; существующие сердечно-сосудистые заболевания или заболевания дыхательной системы; активные инфекции; лимфома с поражением центральной нервной системы; гистологическая трансформация лимфомы. В критерии исключения также входили отклонения от референтных значений лабораторных исследований: концентрация креатинина, превышающая в >1,5 раза верхнюю границу нормы (несмотря на нормальный клиренс креатинина), или клиренс креатинина <40 мл/мин; уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, в >2,5 раза превосходящий верхнюю границу нормы; общий билирубин в ≥3 раза выше верхней границы нормы. Пациенты были рандомизированы в группы терапии в соотношении 1:1 с использованием алгоритма иерархической динамической рандомизации с помощью системы с интерактивным голосовым ответом. Выполнена стратификация по критериям наличия фолликулярной лимфомы, количества предшествующих линий

терапии (≤2 или >2), рефрактерности к ритуксимабу в монорежиме, комбинации с химиотерапией в фазе индукции или в фазе консолидации ремиссии.

### Лечение

Пациенты, отнесенные в группу комбинированной терапии обинтузумабом и бендамустином, получали обинтузумаб по 1000 мг внутривенно в 1, 8 и 15-й дни 1-го цикла и 1-й день 2-6-го циклов плюс бендамустин 90 мг/м в день внутривенно 1-й и 2-й дни 1-6-го циклов. Пациенты, входящие в группу монотерапии, получали бендамустин внутривенно в дозе 120 мг/м в день в 1-й и 2-й дни каждого цикла до 6 циклов; каждый цикл составлял 28 дней. Пациенты в группе комбинированной терапии при отсутствии данных о прогрессировании заболевания после индукционной терапии далее получали обинтузумаб 1000 мг внутривенно каждые 2 мес в течение 2 лет в качестве поддерживающей терапии. Не допускалась смена тактики лечения пациента до первичного анализа. Доза обинтузумаба и бендамустина снижалась на срок до 4 недель при появлении нейтропении или анемии 3 или 4 степени, тромбоцитопении или негематологических токсических проявлений 2-4 степени. Если побочные эффекты купировались в течение 4-недельного периода, лечение возобновляли, но доза бендамустина снижалась до 90 или 60 мг/м в день в последующих циклах в зависимости от выраженности предшествующих побочных эффектов. Если побочные эффекты не исчезали после снижения дозы препарата, пациент прекращал участие в исследовании. Снижение доз было разрешено для бендамустина, но не для обинтузумаба. Чувствительность к терапии оценивали в соответствии с пересмотренными критериями ответа для НХЛ с помощью клинического обследования, лабораторной оценки (количество В-клеток, лейкоцитов и их форм, уровни β<sub>2</sub>-микроглобулина и лактатдегидрогеназы). Также проводились КТ-сканирование и биопсия костного мозга (при необходимости для подтверждения полного ответа). Ответ оценивался перед 4-м циклом индукции, через 28-42 дня после 6-го цикла, каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес в течение дополнительных 2 лет или до прогрессирования заболевания.

### Результаты

С 15 апреля 2010 по 1 сентября 2014 года в исследование были включены 396 пациентов: 194 – в группу комбинированной терапии обинтузумабом и бендамустином и 202 – в группу монотерапии бендамустином. Демографические, клинические характеристики и особенности предшествующего лечения лимфомы были хорошо сбалансированы между группами. У большинства пациентов была диагностирована фолликулярная лимфома (321 пациент из 396, или 81%). Из 313 (79%) пациентов, которые получали полихимиотерапию,

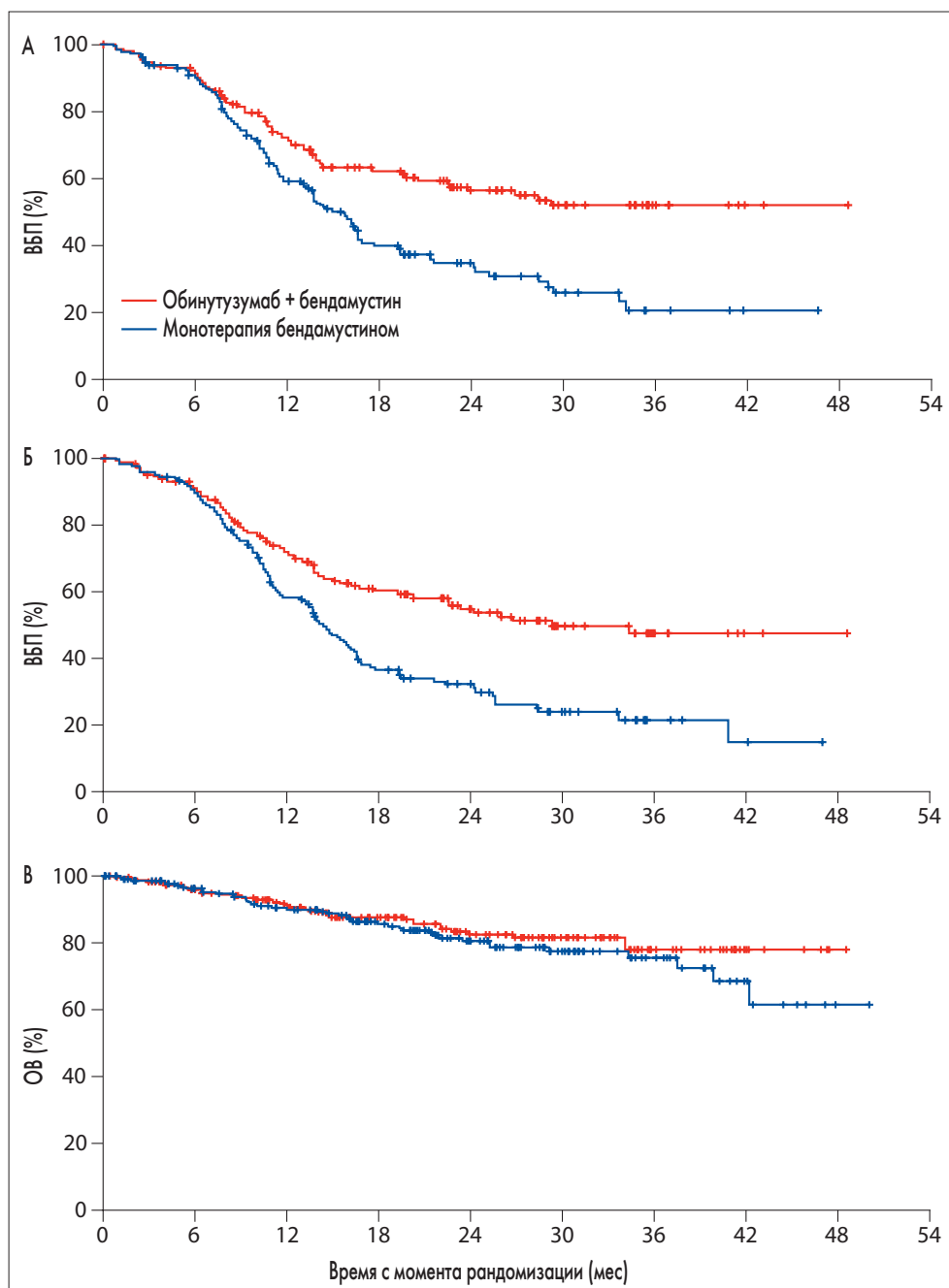


Рис. Кривые Каплана – Мейера, анализ ВБП по оценке независимого комитета (А) и исследователей (Б), а также анализ ОВ (В; популяция intention-to-treat)



содержащую ритуксимаб, у 146 (47%) был рецидив во время терапии ритуксимабом или в течение 6 мес после ее завершения. Кроме того, 365 пациентов (92%) были рефрактерны к последнему лечению (независимо от того, включало ли оно ритуксимаб) и 311 (79%) были рефрактерны как к ритуксимабу, так и к алкилирующим агентам. В общей сложности 88 пациентов (32 из 194, или 16%, в группе комбинированной терапии обинутузумабом и бендамустином, а также 56 из 198, или 28%, в группе монотерапии бендамустином) прекратили индукционную терапию до получения всех запланированных курсов. Тридцать четырем (18%) пациентам в группе комбинированной терапии и 54 (27%) в группе монотерапии требовалось снижение дозы по крайней мере бендамустина; однако около 80% пациентов в обеих группах получили  $\geq 90\%$  от общей запланированной дозы бендамустина в фазе индукции. Количество пациентов, у которых по меньшей мере один курс терапии был отсрочен на  $\geq 7$  дней во время индукционной терапии, достигло 31 (16%) с задержкой введения обинутузумаба, 24 (12%) с задержкой введения бендамустина в группе комбинированной терапии и 29 (15%) – в группе монотерапии. Медиана продолжительности поддерживающей терапии в группе, получающей комбинацию препаратов, составила 10,8 мес (диапазон 3,7–21,4). Медиана продолжительности наблюдения составила 21,9 мес (12,1–31,0) в группе комбинированной терапии и 20,3 мес (9,5–29,7) в группе монотерапии. Медиана ВБП не была достигнута (95% ДИ 22,5 мес – не оценена) и составила 14,9 мес (12,8–16,6) в группе монотерапии (относительный риск – ОР – 0,55; 95% ДИ 0,40–0,74;  $p=0,0001$ ). ВБП была более продолжительной в группе комбинированной терапии, чем при монотерапии в большинстве анализируемых подгрупп. Достоверной разницы в частоте общего ответа (полного или частичного) на индукционную терапию или наилучшем общем ответе (в пределах 12 мес после начала лечения) между группами не отмечалось. Продолжительность ответа на терапию и безрецидивная выживаемость у пациентов, достигших полного ответа на исследуемый режим терапии, свидетельствуют в пользу преимущества комбинации обинутузумаба и бендамустина по сравнению с монотерапией бендамустином. Однако на момент проведения анализа не было существенной разницы в ОВ между группами.

Большинство пациентов ( $\geq 98\%$ ) сообщили по меньшей мере об одном побочном эффекте, развившемся во время исследования. Неблагоприятные явления 3–5 степени отмечены у 132 из 194 (68%) пациентов в группе комбинированной терапии обинутузумабом и бендамустином и 123 из 198 (62%) в группе монотерапии. У 14 (10%) пациентов был по меньшей мере 1 курс лечения, отложенный более чем на 14 дней. Тридцать четыре (18%) пациента умерли в группе комбинированной терапии и 41 (21%) – в группе монотерапии. Из них 22 (65%) случая смерти были вызваны прогрессированием заболевания в группе комбинированной терапии и 29 (71%) – в группе монотерапии. Доля смертей из-за неблагоприятных эффектов в каждой группе (5 степень побочных эффектов) была сходной (12 пациентов из 34 в группе комбинированной терапии и 12 из 41 в группе монотерапии – или по 6% общего количества участников группы).

## Выводы

Результаты данного исследования, по оценке независимого мониторингового комитета, показали, что пациенты, получающие комбинированную терапию обинутузумабом и бендамустином, имеют

более высокие показатели ВБП по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию бендамустином; медиана ВБП в группе комбинированной терапии еще не достигнута. Другие критерии эффективности, такие как время начала новой линии терапии и продолжительность ответа на лечение, также показали преимущество в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией бендамустином. Предварительная оценка минимальной остаточной болезни в исследовании GADOLIN указывает на то, что пациенты в группе комбинированной терапии, скорее всего, имели минимальную остаточную болезнь после индукционной терапии. Комбинация обинутузумаба и бендамустина имеет профиль безопасности, сравнимый с монотерапией бендамустином. В группе монотерапии больше пациентов требовали редукции

дозы. В течение фазы индукции 31 пациент, получавший монотерапию, и 15 – комбинированную терапию были исключены из исследования из-за побочных эффектов; однако только 1 пациент из 15 был исключен в связи с инфузионной реакцией на введение обинутузумаба. Количество пациентов, у которых было прекращено введение бендамустина из-за его токсичности, сопоставимо между группами (31 в группе монотерапии и 24 – комбинированной терапии). В целом около 80% пациентов в каждой группе получали  $\geq 90\%$  запланированной дозы бендамустина. Из побочных явлений 3–5 степени наиболее распространенной была нейтропения, реже встречались инфекции и относительно редко – фебрильная нейтропения.

По доступным на сегодняшний день данным, никакое другое анти-CD20

антитело не показало значительных преимуществ в лечении ритуксимаб-рефрактерных индолентных НХЛ. В данном рандомизированном исследовании III фазы показаны преимущества использования анти-CD20 антител другого класса у пациентов, у которых ритуксимаб не эффективен. Добавление обинутузумаба к бендамустину с последующей консолидацией обинутузумабом привело к клинически значимому улучшению ВБП по сравнению с монотерапией бендамустином при управляемой токсичности.

По материалам: Sehn L.H., Chua N., Mayer J., Dueck G., Trneny M. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

Подготовила Анна Кальченко

## НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ

**ГАЗИВА®**  
обинутузумаб

Roche

**ГАЗИВА® — первое анти-CD20 моноклональное антитело II типа с более выраженной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью, чем ритуксимаб<sup>1</sup>**

**Терапия пациентов с ФЛ, не ответивших или с ранним рецидивом на предыдущую терапию с ритуксимабом:  
Газива+бендамустин vs бендамустин монотерапия:<sup>2</sup>**



**НА 52% СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ИЛИ СМЕРТИ<sup>2</sup>**

**В 2 РАЗА ВЫШЕ ВБП\*, ПРИ СОПОСТАВИМОМ ПРОФИЛЕ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>2</sup>**

### Газива®

Состав: 1 флакон включает 1000 мг/40 мл обинутузумаба. Фармакотерапевтическая группа. Другие антинеопластические средства. Моноклональные антитела. Показания. В комбинации с хлорамбуцилом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, которые ранее не лечились и имеют сопутствующие заболевания, которые исключают возможность терапии флуорабином в полных дозах. В комбинации с бендамустином с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® для лечения пациентов с ФЛ, которые не ответили на лечение ритуксимабом или заболевание которых прогрессировало в течение 6 месяцев после лечения ритуксимабом. Противопоказания. Реакция повышенной чувствительности к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу. Особые группы пациентов. Пациенты преклонного возраста. Коррекция дозы не требуется. Дети. Данные отсутствуют. Беременность. Не следует вводить беременным. Кормление грудью. Рекомендуется отказаться от кормления грудью. Способ применения и дозы. При ХЛЛ. Комбинация с хлорамбуцилом. Цикл 1. Доза 1000 мг, которую вводят в 1 и 2 день (или в течение 1 дня), в 8 и 15 дни первого 28-дневного

цикла. Циклы 2–6. Доза в комбинации с хлорамбуцилом — 1000 мг, которую вводят в течение 1 дня каждого цикла. При ФЛ. Комбинация с бендамустином. Цикл 1. Доза — 1000 мг, в 1, 8, 15 дни первого 28-дневного цикла. Циклы 2–6. Доза — 1000 мг, в 1 день каждого 28-дневного цикла. Поддерживающая терапия — по 1000 мг в монорежиме каждые 2 месяца в течение двух лет или до прогрессирования заболевания. Побочные реакции. Очень часто ( $\geq 1/10$ ): инфекция нижних дыхательных путей, кашель, синусит, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, боль в лимфатическом узле, анемия, ортралгия, гипертония, астения, инфузионные реакции. Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): носозангит, герпес, ринит, фарингит, инфекции легких и мочевых путей, грипп, синдром лизиса опухоли, гиперурикемия, депрессия, гиперемия глаз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заложенность носа, ринорея, аллопеция, зуд, ночная потливость, экзема боль в спине, в костях и мышцах, дисурия, недержание мочи, лейко-нейтропения, увеличение массы тела. Срок годности. 3 года. Категория отпуска. По рецепту. Производитель. Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Газива® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата Газива® утверждена приказом МЗ Украины № 123 от 06.03.2015, регистрационное удостоверение № UA/14232/01/01, изменения внесены приказом МЗ Украины № 295 от 20.03.2017. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата.

\* Выживаемость без прогрессии.

1. Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Газива® утверждена приказом МЗ Украины № 123 от 06.03.2015, регистрационное удостоверение № UA/14232/01/01, изменения внесены приказом МЗ Украины № 295 от 20.03.2017.

2. Sehn L, et al. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA8502.

ООО «Рош Украина», г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33.  
Тел.: +380 44 354 30 40, факс: +380 44 354 30 41.  
www.roche.ua, ukraine.medinfo@roche.com

Сообщить о нежелательных явлениях при лечении продуктами ООО «Рош Украина» или пожаловаться на качество препаратов вы можете по тел. +380 44 354 30 40 или на e-mail: ukraine.safety@roche.com.

UA-GAZ17.013





## Лімфома — не причина переривати вагітність

**15 вересня в Національному інституті раку (НІР) відбулася прес-конференція з нагоди Міжнародного дня боротьби з лімфою. Цього року вона була сфокусована на обговоренні незвичайної теми: що робити, коли діагноз лімфопроліферативного захворювання встановлено під час вагітності? Чи дозволяють доступні в Україні методи терапії зберегти вагітність та водночас лікувати жінку? Сучасний досвід переконливо доводить, що це можливо.**

Як зазначила директор НІР, доктор медичних наук Олена Олександрівна Колесник, наразі в Україні близько 1 млн онкологічних хворих, з них на лімфому хворіє майже 38000 осіб. Щороку діагноз «лімфома» встановлюється понад 3500 українців, причому переважно це особи молодого віку. Пацієнти з виявленою на ранніх стадіях лімфою успішно піддаються лікуванню, і це знов-таки свідчить про надзвичайне значення ранньої діагностики. Доволі часто лімфому вперше виявляють під час вагітності, коли жінка проходить планове обстеження. На жаль, за державний коштом НІР може забезпечити сучасним лікуванням лише обмежену кількість пацієнтів на рік, тому вкрай необхідною є підтримка громадських організацій і благодійників.

Завдяки застосуванню сучасних терапевтичних методів можна повністювилікувати хворих з лімфою, хоча в цілому результати лікування в Україні гірші, ніж за кордоном. Це пов'язано не лише з дефіцитом медикаментів та державним фінансуванням медичних установ, але й з іншою серйозною проблемою: не в усіх онкологічних закладах нашої країни лімфому адекватно діагностують та лікують відповідно до новітніх стандартів. Важливе завдання НІР — підтримувати на належному рівні лікування хворих з лімфомами не лише в межах закладу, але і в Україні в цілому, а також сприяти інформуванню населення про сучасні терапевтичні можливості.



Керівник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування НІР, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок зазначила, що поширеність лімфопроліферативних захворювань зростає в усьому світі. В Україні щороку вперше виявляється близько 1000 випадків лімфому Ходжкіна та 2000 неходжкінських лімфом. Завдяки сучасним методам діагностики й можливостям терапії пацієнтів з лімфомами в більшості випадків можнавилікувати, проте лише за умови, що і діагностика і лікування є адекватними. Одною з обов'язкових складових сучасних протоколів лікування хворих на лімфому вагітних жінок є можливість виносити дитину. Онкологи в регіонах досі рекомендують таким жінкам обов'язкове переривання вагітності. У НІР мають досвід ведення таких пацієнток до успішних пологів. Крім того, застосовуються технології, що дозволяють зберегти фертильність у молодих жінок, які можуть завагітніти вже після вдалого завершення хіміотерапії. «Ми повертаємо хворих до нормального життя і хочемо, щоб по закінченні лікування вони могли створити повноцінну родину. Девіз сьогодні — «Життя після лімфому». Після прес-конференції відбудеться зустріч колишніх наших пацієнтів, які прийдуть зі своїми дітьми, що народилися в них вже після одужання. Ми підготували для них святкову програму», — розповіла І.А. Крячок. «Сьогодні для нас усіх особливий момент. Міжнародний день боротьби з лімфомами є водночас днем підвищення обізнаності з цієї проблеми, і ми хочемо наголосити, що ми є свідками надзвичайного прориву в онкології: наразі лімфому можнавилікувати, і після перенесеної хвороби людина здатна жити повноцінним життям. Напевне, це найкраще в нашій



роботі як лікарів — бачити молодих красивих людей, в яких не одразу можна впізнати колишніх пацієнтів».

Досвід НІР на сьогодні — це 40 жінок, які вдало завершили лікування й народили здорових дітей. Фахівці відділення продовжують спостерігати за дітьми впродовж тривалого часу.

На прес-конференції також виступила Лілія Черепанова — молода жінка з Полтави, яка захворіла під час вагітності та пізнала всі супутні проблеми на власному досвіді. За її словами, діагноз «лімфогранулематоз» було встановлено на п'ятому місяці вагітності в регіональній медичній установі, де їй запропонували перервати вагітність у зв'язку з хворобою. Звернення до НІР стало щасливою альтернативою: жінка пройшла лікування за сучасним протоколом, зберегла вагітність і сім місяців тому народила сина. «Так, я народила здорову дитину. Вдячна тим, хто мене підтримав, і я раджу всім: якщо онкологічний діагноз встановлено під час вагітності — не здавайтеся, шукайте сучасні можливості лікування. Зберегти дитину — це реальність, яка сьогодні доступна в Україні», — підкреслила Л. Черепанова.

Голова правління Всеукраїнської громадської організації «Асоціація інвалідів та пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» Валентина Іванівна Юрчишина у своїй промові подякувала всім учасникам прес-конференції та підкреслила високий професіоналізм фахівців НІР, які активно запозичують передовий світовий досвід та впроваджують його в клінічну практику для лікування українських пацієнтів. Проте є ще багато проблем: це й обмежене державне фінансування, коли кошти на онкологію виділяються за залишковим принципом, і відсутність на цей момент державної програми, і ваді діагностики та лікування в регіональних медичних центрах. В.І. Юрчишина навести приклад пацієнтки, яка до початку лікування в НІР пройшла обстеження у трьох різних регіональних онкологічних центрах, і лише в останньому з них в жінки діагностували лімфому та направили її до НІР. Це не єдиний випадок, коли через недосконалу діагностику було втрачено цінний час і кошти, що свідчить про необхідність постійного підвищення кваліфікації лікарів.

На завершення прес-конференції організатори закликали учасників «знизити градус пафосу» і просто відсвяткувати життя, розділивши урочистий торт з родинами колишніх онкологічних хворих і дітьми, які були народжені завдяки впровадженню нових методів лікування та приїхали разом з батьками на цю подію.

**Фахівці наголошують: ще кілька років тому діагноз «лімфома» був абсолютним показанням для переривання вагітності, але на сьогоднішній день ситуація докорінно змінилася. Жінки мають можливість завершити лікування та народити здорову дитину завдяки використанню сучасних схем терапії, які не впливають на плід. Дуже важливо, аби ті, кого спіткає подібна проблема, знали: рак можнавилікувати, а діагноз — не вирок батьківству.**

Підготувала Катерина Котенко  
Фото автора

## НОВИНИ

### Генетически модифицированные иммунные клетки могут использоваться при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях

В июле текущего года в журнале *Leukemia* исследователи из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета (США) опубликовали данные о том, что иммунные клетки, в целом обладающие способностью распознавать и убивать многие типы инфицированных или аномальных клеток, также могут быть модифицированы для выслеживания конкретных мишеней в раковых клетках.

Доклинические исследования показывают, что клетки натуральные киллеры (НК), полученные из донорской пуповины, могут быть модифицированы для поиска и уничтожения клеток некоторых видов лейкемии и лимфомы. Первое подобное клиническое исследование I/II фазы НК было проведено в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона с участием пациентов с рецидивирующей или резистентной хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), острым лимфоцитарным лейкозом (ОЛЛ) и неходжкинской лимфомой.

Используя вирусный вектор, исследователи модифицировали НК, взятые из пуповинной крови. Модифицированные НК оснащены химерным антигенным рецептором, нацеленным на CD19 (поверхностный белок В-лимфоцитов), который позволяет им распознавать В-клеточные злокачественные новообразования, интерлейкином-15 (IL-15), увеличивающим продолжительность и существование НК, и суицидальным геном, позволяющим при необходимости «выключить» их активность.

В клеточных линиях и мышинных моделях лимфомы и ХЛЛ введение НК, нацеленных на CD19, обеспечивало лучшую выживаемость экспериментальных животных по сравнению с введением простых НК. Добавление IL-15 имело решающее значение для более длительного сохранения и повышенной активности НК в отношении клеток опухоли.

Тестирование клеточной линии показало, что модифицированные НК более эффективны в отношении лимфомы и клеток ХЛЛ по сравнению с немодифицированными НК. Это говорит о том, что действие модифицированных клеток не связано с неспецифической цитотоксичностью НК.

Другой эксперимент показал, что модифицированные НК, взятые из пуповинной крови, действовали в отношении клеток ХЛЛ намного эффективнее, чем модифицированные НК, взятые у пациентов с ХЛЛ. Это подчеркивает необходимость трансплантации НК, взятых именно из здоровой пуповинной крови, а не у самого пациента.

Эксперименты с мышинной моделью лимфомы показали увеличение выживаемости при использовании даже однократной инфузии небольшой дозы НК. При более высокой, удвоенной, дозе ни одна из мышей, получавших CD19/IL-15 модифицированные НК, не умерла от лимфомы, причем половина оставались живыми в течение  $\geq 100$  дней. Все мыши, получившие другие типы НК, умерли на 41-й день.

Мыши, получившие более высокую дозу генетически модифицированных НК, умерли от синдрома высвобождения цитокинов — выраженного воспалительного ответа. Чтобы противодействовать этой токсичности, исследователи включили суицидальный ген (iC9), который может быть активирован для уничтожения НК. Эта комбинация способствовала быстрому уменьшению количества генетически модифицированных НК-клеток в мышинной модели.

При пересадке пациентам НК, полученных из пуповинной крови, ученые обнаружили, что НК не вызывают реакции «трансплантат против хозяина», поэтому нет необходимости в поиске совместимого донора. Кроме того, НК могут быть заранее модифицированы и при необходимости введены пациенту.

В то время как сильной стороной Т-лимфоцитов является образование клеток памяти, которые неоднократно воздействуют на клетки, несущие специфический антиген, НК, похоже, не имеют функции клеточной памяти. По словам руководителя исследования, поскольку в экспериментах достигнута длительная выживаемость мышей (более 1 года), высокая вероятность того, что продолжительная атака НК будет достаточной для достижения клинического ответа. На сегодняшний день ученые продолжают изучение активности НК, модифицированных различными химерными антигенными рецепторами, при различных злокачественных новообразованиях крови и солидных опухолях.

Rezvani K. et al. Genetically enhanced, cord-blood derived immune cells strike B-cell cancer. *Leukemia*. 2017.

Перевела с англ. Катерина Марушко



# Новости ESMO – 2017

## Геномные варианты циркулирующих опухолевых ДНК, идентифицированные с помощью секвенирования нового поколения, имеют клиническое значение при выборе лечения

Жидкая биопсия внеклеточной циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК) представляет собой неинвазивный метод получения геномной информации и выявления генетических аномалий, использование которого поможет оптимизировать лечение пациентов с распространенным раком.

Были представлены результаты исследования, включавшего проведение жидкой биопсии цДНК в сочетании с секвенированием нового поколения (СНП), целью которого было собрать большой набор данных, охватывающий образцы пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), раком молочной железы (РМЖ), КРР и несколькими другими типами солидных твердых опухолей.

С помощью теста цДНК СНП, который нацелен на 73 гена (анализатор Guardant360®), были определены соматические геномные профили в 35 492 образцах плазмы, полученных от 30 026 пациентов с прогрессирующими онкологическими заболеваниями. Положительное предсказывающее значение (ППЗ) выявленных драйверов альтерации циркулирующей опухолевой ДНК оценивали путем сравнения ППЗ для доступных соответствующих тестов у 646 пациентов с опухолями легких, толстой кишки и др.

Исследование включало образцы НМРЛ (36,6%), РМЖ (15,6%), КРР (9,2%) и других видов рака (38,6%). Изменения циркулирующей опухолевой ДНК были выявлены в 86,7, 81,8, 86,4 и 82% случаев соответственно.

В целом изменения были обнаружены в 83,7% образцах, у 19% пациентов было одно или несколько изменений циркулирующей опухолевой ДНК, ассоциированных с терапией, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Кроме того, были определены варианты резистентности в образцах у пациентов с НМРЛ, РМЖ и раком предстательной железы, КРР, меланомой и желудочно-кишечными стромальными опухолями.

При определенных альтерациях драйверов ППЗ варьировало от 92 до 100%; для *EGFR* L858R/E19del/E20ins ППЗ составляло от 98 до 100%, для слияний *ALK/RET/ROS1* – 92%, для *BRAF* V600E – 95%, для *KRAS* G12/G13/Q61 – 94% и 100% для мутации *MET* E14.

Анализ частоты ответа на терапию при альтерациях, обнаруженных анализатором Guardant360, выявил высокую частоту ответа на ингибиторы *ALK*, а также ингибиторы тирозинкиназы *EGFR* в первой и второй линиях терапии при НМРЛ и анти-HER2 агенты у пациентов с опухолями молочной железы и желудка.

Авторы отметили, что частота использования метода жидкой биопсии в клинической практике увеличивается, что дает возможность неинвазивного получения геномной информации. Полученные при этом данные подчеркивают важность выявления альтераций, связанных с резистентностью, а также альтераций, на которые можно повлиять соответствующими препаратами.

Pal S.K. et al. Clinical implications of genomic variants identified in over 30,000 advanced-stage cancer patients by next-generation sequencing of circulating tumor DNA. abstract ESMO. 2017

## Целевые онкогенные драйверы нескольких опухолей могут ассоциироваться с ответом на ингибиторы тирозинкиназы

Крупномасштабное комплексное геномное профилирование >100 000 образцов злокачественных новообразований выявило онкогенные перестройки, включая дупликацию киназного домена (ДКД) и киназные слияния, которые могут иметь терапевтическое значение.

Наблюдаемые при раке ДКД не были изучены так широко, как слияния или другие киназные геномные изменения. Киназные слияния являются важным классом целевых онкогенов, которые связаны как с гематопоэтическими злокачественными новообразованиями, так и с солидными опухолями. С недавних пор онкогенные ДКД в *BRAF* и *EGFR* были зарегистрированы в контексте ответа на ингибирование тирозинкиназы.

В исследовании L.M. Gay и соавт. оценивалась частота киназных перестроек на сотнях образцов ткани распространенного рака с целью определить ландшафт онкогенных слияний, ДКД и неканонических перестроек.

Исследователи провели комплексное геномное профилирование на ДНК и/или РНК 114 200 образцов солидных опухолей и гематологических злокачественных образований, оценивая до 406 генов, связанных с раком, и отдельных интронов в 31 гене, которые обычно перегруппированы при раке. В некоторых случаях также выполнялось секвенирование РНК для 265 генов.

При сравнении большого количества образцов ДКД были обнаружены в 598 случаях (0,62%). Среди генов,

содержащих ДКД, были *BRAF*, *EGFR*, *FGFR1/2/3/4*, *RET*, *ERBB2*, *MET*, *ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2* и гены *PDGFRA/B*.

Доля образцов, содержащих ДКД, различалась при различных типах опухолей, в 2,7% из 6317 образцов ткани опухоли головного мозга обнаружены гены, в которых происходила дупликация: *EGFR*, *BRAF*, *PDGFRA* и *FGFR3*.

Было обнаружено, что экстракраниальные опухоли также содержат ДКД. Альтерация *RET* наблюдалась в 3–16% случаев в ДКД-положительных опухолях, при локализации опухоли в молочной железе, легком и щитовидной железе. Альтерация *MET* присутствовала в 15–20% случаев в образцах матки и мозга при ДКД-положительном статусе, а *ALK* – в 54% случаев в ДКД-положительных образцах ткани легких.

Дупликация киназного домена, возможно, связанные с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы, были обнаружены при *BRAF* V600E-положительной меланоме и *ALK*-ассоциированном НМРЛ.

Киназные слияния чаще всего обнаруживались в *ALK*, *FGFR2/3*, *RET* и *ROS1*, слияние происходило в каждом гене, обнаруженном в 48–57 различных типах опухолей. Как отмечалось ранее, партнеры слияния широко варьировались в зависимости от локализации опухоли. Например, слияния *ROS1* с *GOPC* преобладали в глиомах и КРР, тогда как слияния *TFG* и *ROS1* были наиболее распространены при саркомах, а слияния *CD74* и *EZR-ROS1* – при НМРЛ.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют предположить, что ДКД, киназные слияния и неканонические перестройки могут быть мишенью для ингибиторов тирозинкиназы при многих гистологических подтипах рака.

Однако, учитывая общую тенденцию к проведению целостного секвенирования генома у онкологических пациентов, необходимо решить ряд технических и финансовых проблем. До тех пор технологии гибридного захвата могут восполнить важные пробелы в знаниях по поводу распространенности редких геномных событий, связанных с лекарственными средствами, при всех видах распространенного рака, а также относительно развития резистентности к лекарственным средствам с течением времени.

Gay L.M. et al. Genomic profiling of 114,200 Advanced Cancers Identifies Recurrent Kinase Domain Duplications (KDD) and Oncogenic Rearrangements (RE) Across Diverse Tumor Types. abstract ESMO. 2017

## Гистологические подтипы карциномы тимуса показали различные геномные изменения и разную опухолевую мутационную нагрузку

Комплексное геномное профилирование может быть использовано для идентификации геномных aberrаций в высококариабельных гистологических подтипах карциномы тимуса, наличие которых может влиять на принятие решения относительно предполагаемого лечения.

Известно, что карцинома тимуса включает в себя различные гистологические подтипы с вариабельной клинической агрессивностью, которые по-разному реагируют на местную и системную терапию. Было проведено исследование с целью определить, можно ли усовершенствовать классификацию этих подтипов с использованием комплексного геномного профилирования для выявления геномных изменений, на которые может быть направлена таргетная и иммунотерапия у пациентов с рецидивирующим и метастатическим раком.

Было проведено секвенирование отрезков FFPE, полученных с помощью технологии гибридного захвата от 174 пациентов с метастатической опухолью тимуса, для 315 генов, связанных с раком, и 37 интронов, которые часто перестраиваются при раке. Общая мутационная нагрузка (ОМН) была определена на 1,1 Мб кодирующего генома.

Образцы включали плоскоклеточную карциному (40%), недифференцированную карциному, не относящуюся к нейроэндокринным (31%), нейроэндокринную карциному (17%), аденокарциному (4%), базалоидную (3%), лимфоэпителиоматозную (3%) и саркоматоидную (2%) карциному.

В образцах в среднем было выявлено 4 геномных альтерации. Чаще всего они встречались при саркоматоидной и не нейроэндокринной недифференцированной карциноме, а также при плоскоклеточном раке.

Клинически релевантные геномные альтерации (КРГА) – это геномные альтерации, связанные с приемом лекарственных средств, которые в настоящее время находятся на рынке или проходят оценку в клинических исследованиях. Исследователи определили, что среднее значение КРГА – 0,9 на случай. При плоскоклеточном раке и саркоматоидной карциноме обнаружено наибольшее значение КРГА – в среднем 1,0 на каждый случай.

Самыми частыми молекулярными мишенями оказались гены *KIT* и *PIK3CA*; изменения в гене *KIT* чаще всего встречались при аденокарциноме, нейроэндокринной, плоскоклеточной и саркоматоидной карциноме, тогда

как *PIK3CA* – при не нейроэндокринной недифференцированной и плоскоклеточной карциноме. Другие мишени включали *PDGFRA*, *FGFR3*, *PTCH1*, *FBXW7*, *BRCA2*, *IDH1*, *ERBB2* и *ERBB3*.

При нейроэндокринной, плоскоклеточной и не нейроэндокринной недифференцированной карциноме определялось наибольшее количество геномных изменений, причем *KIT* был определен примерно в 10% случаев.

Образцы метастатической опухоли тимуса продемонстрировали низкий уровень ОМН, причем всего 6% случаев имели >10 мутаций на Мб и только 3% имели >20 мутаций на Мб. Самая высокая ОМН определялась при аденокарциноме тимуса – в 14% образцов ОМН >10 мутаций на Мб. При плоскоклеточном раке в 9% образцов ОМН составила >20 мутаций на Мб.

Гистологические подтипы карциномы тимуса показали различные геномные изменения и разный уровень ОМН при плоскоклеточной, нейроэндокринной и не нейроэндокринной недифференцированной карциноме с наибольшим количеством геномных изменений. Эти подтипы, а также аденокарцинома имели наибольшее значение КРГА, включая мутации *KIT* и более высокий уровень ОМН.

Авторы пришли к выводу, что всесторонний анализ геномного профилирования является многообещающим методом для отбора пациентов с карциномой тимуса, которым потребуются таргетная и иммунотерапия.

Ross J.S. et al. Comprehensive Genomic Profiling (CGP) of Thymic Gland Carcinomas. abstract ESMO. 2017

## Иммунный ландшафт нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Анализ профиля иммунной экспрессии показал, что метастазоподобный первичный подтип (МПП) нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) отличается высокоиммунным характером генной экспрессии.

Согласно результатам исследования, озвученным на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в г. Мадриде (Испания), иммунное профилирование образцов, полученных от пациентов с НЭОПЖ, выявило определенную картину экспрессии генов при МПП НЭОПЖ, что позволит отобрать пациентов для проведения иммунотерапии.

Ранее благодаря разработанной в Великобритании сигнатуре PanNETassigner были идентифицированы 3 молекулярных подтипа НЭОПЖ: МПП, промежуточный и инсулиномоподобный.

Целью обсуждаемого исследования является профилирование иммунной структуры 48 образцов ткани пациентов с НЭОПЖ для определения возможности проведения иммунотерапии некоторым из этих пациентов.

Для профилирования экспрессии генов иммунной системы с использованием микрочипов и платформы nCounter (технология Nanostring) была выделена РНК из свежемороженых образцов опухолей. Также проводился вычислительный анализ для оценки обогащения иммунных клеток.

48 образцов НЭОПЖ были классифицированы на высокоиммунные и «спящие» в соответствии с генной сигнатурой PanNETassigner и на основе анализа профиля иммунной экспрессии.

Большинство опухолей МПП определялись как высокоиммунные, тогда как инсулиномы и промежуточные образцы были «спящими» с точки зрения иммунной системы. Небольшая часть инсулином была классифицирована как высокоиммунные, что может быть связано с гетерогенностью этой опухоли.

Повышенная экспрессия генов *CD8B*, *LAG3*, *CD38*, *CXCL10*, *CXCL9*, *CCL19*, *CD28* и *CD27* была более очевидна в МПП. Некоторые из этих генов, такие как *CD38* и *CXCL10*, связаны с наличием хронической инфекции, тогда как другие, включая *LAG3*, являются маркерами истощения Т-клеток.

В 2 из 15 образцов, классифицированных как МПП, был высоко экспрессирован PD-1, при этом в 7 из 16 образцов МПП определялась высокая экспрессия *FOXP3*. Уровень экспрессии PD-L1 был гетерогенным в образцах МПП, при этом экспрессия была выражена в 7 из 13 образцов инсулиномы.

Характерная картина экспрессии иммунных генов согласуется с компьютерным анализом обогащения иммунными клетками, который проводился с использованием микрочипов в когорте дублирующих образцов НЭОПЖ.

Авторы исследования пришли к выводу, что в каждом из трех подтипов НЭОПЖ выявлена характерная картина экспрессии генов иммунной системы. По всей видимости, МПП ассоциирован с высокоиммунным фенотипом. Таким образом, геномное профилирование может помочь в отборе пациентов с НЭОПЖ для иммунотерапии в монорежиме и рациональной комбинированной иммунотерапии.

Young K. et al. Immune Landscape of Pancreatic Neuroendocrine Tumours (PanNETs), abstract ESMO. 2017

Перевела с англ. Екатерина Марушко

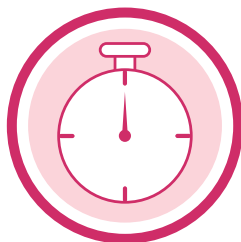


## 600 мг для підшкірного введення<sup>1</sup>

Ефективність та безпека застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення вивчені в рамках клінічного дослідження HannaH<sup>2</sup>

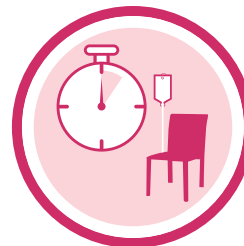


Фіксована доза препарату — 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта<sup>1</sup>



Не потребує:

- витрат часу для приготування розчину для в/в введення
- розрахунку дози залежно від маси тіла пацієнта<sup>1, 2</sup>



Введення препарату займає лише 5 хвилин<sup>1, 2</sup>



Література: 1. Інструкція для медичного застосування імунобіологічного препарату Герцептин® (Наказ МОЗ України №164 від 20.03.2015, зміни внесено наказом МОЗ України №685 від 07.07.2016). 2. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer: phase 3, randomised, open-label, multicentre (neo) adjuvant HannaH study. *Lancet Oncol* 2012; 13:869-878.

### ГЕРЦЕПТИН®

Діюча речовина: трастузумаб.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Флакони об'ємом 6 мл (по 5 мл розчину для ін'єкцій у флаконі), по 1 флакону у картонній коробці.

**Механізм дії.** Препарат Герцептин® для підшкірного введення містить рекомбінантну гіалуронідазу людини (hHuRH20), фермент, який використовується для збільшення дифузії і всмоктування при одночасному введенні з препаратами для підшкірного застосування. Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, яке належить до класу IgG<sub>1</sub>, до рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2).

### Показання.

**Рак молочної залози**

**Метастатичний рак молочної залози**

Лікування дорослих хворих з метастатичним раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- як монотерапія для пацієнтів, які вже одержали щонайменше дві схеми хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання (попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним); а також для пацієнтів з позитивним гормональним рецепторним статусом, у яких гормональна терапія була неефективною, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним;
- у комбінації з паклітакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання та яким призначення антрациклінів не показано;
- у комбінації з доцетакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази для пацієнтів у постмено-паузі з метастатичним раком молочної залози з гормонально-незалежним рецепторним статусом, які ще не одержували лікування трастузумабом.

**Ранній рак молочної залози**

Лікування дорослих хворих з раннім раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- після проведення хірургічного втручання, завершення хіміотерапії (неoad'ювантною чи ад'ювантною) та (якщо це може бути застосовано) променевої терапії;

- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом;
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, до складу якої входить доцетаксел і карбоплатин;
- у комбінації із неoad'ювантною хіміотерапією із подальшим застосуванням препарату Герцептин® для ад'ювантної терапії місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин >2 см у діаметрі.

Препарат слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним або раннім раком молочної залози із пухлинною гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2 за результатом точного і валідованого аналізу.

### Протипоказання.

- Встановлена гіперчутливість до трастузумабу, мишачих білків, гіалуронідази або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Задишка у спокої, зумовлена метастазами в легенях, або задишка, яка вимагає застосування додаткової оксигенотерапії.

### Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Герцептин® для підшкірного введення становить 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта. Не потрібно вводити навантажувальну дозу. Рекомендовану дозу слід вводити підшкірно протягом 2–5 хвилин кожні 3 тижні.

**Тривалість лікування.** У пацієнтів з метастатичним раком молочної залози тривалість лікування препаратом Герцептин® повинна тривати до прогресування захворювання. У пацієнок з ранніми стадіями раку молочної залози тривалість лікування повинна становити 1 рік або до рецидиву захворювання, залежно від того, що відбудеться раніше.

**Зниження дози.** Під час клінічних досліджень дозу препарату не знижували.

**Пропущені дози.** Якщо пацієнт пропустив введення дози препарату Герцептин® для підшкірного введення, необхідно якомога скоріше ввести наступну дозу препарату (600 мг). Інтервали між наступними введеннями препарату Герцептин® для підшкірного введення повинні становити не менше, ніж 3 тижні.

**Спосіб введення.** Форма випуску для підшкірного введення препарату Герцептин® є готовим до використання розчином, який не потребує розведення. Вводити по 600 мг у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 2–5 хвилин в ліве або праве стегно поперемінно, кожні 3 тижні. Нові ін'єкції потрібно вводити щонайменше за 2,5 см від попереднього місця введення. Препарат не можна вводити в ділянки шкіри з почервонінням, гематомами,

болісністю, затвердінням. Пацієнтів слід спостерігати протягом 6-и годин після першої ін'єкції і протягом 2-х годин після наступних ін'єкцій щодо симптомів реакції, пов'язаних із введенням.

Герцептин® призначений лише для одноразового застосування. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, набір розчину із флакона в шприц слід проводити в контрольованих та валідованих асептичних умовах. Після набору розчину із флакона в шприц рекомендується замінити голку шприца ковпачком з метою запобігання висиханню розчину в голці і порушенню якості лікарського засобу. Голку для підшкірних ін'єкцій слід приєднати до шприца безпосередньо перед введенням з подальшим доведенням об'єму до 5 мл. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Після дістання з холодильника препарат слід застосувати протягом 6 годин, при цьому температура зберігання повинна бути не вище 30 °С. Після набору препарату із флакона в шприц препарат фізично і хімічно стабільний протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °С, а потім – протягом 6 годин при кімнатній температурі (до 30 °С) при розсіяному денному світлі.

**Побічні реакції.** Кардіотоксичність, реакції, пов'язані з введенням, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

**Термін придатності:** 1 рік і 9 місяців.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Важливо!** Якщо вагітність настає під час терапії препаратом Герцептин® або протягом 7 місяців після останньої дози препарату Герцептин®, будь ласка, негайно повідомте про настання вагітності Спеціаліста з фармаконагляду ТОВ «Рош Україна» за номером телефону +380 44 354 30 40.

Додаткова інформація буде потрібна на час закінчення даної вагітності та протягом першого року життя дитини. Дана інформація дасть компанії можливість більш глибоко вивчити профіль безпеки препарату Герцептин® та повідомити необхідну інформацію у регуляторні органи, спеціалістам системи охорони здоров'я та пацієнтам.



Дж. Лопес-Віванко, Х. Сальвадор, Р. Дієз та ін., Іспанія

# Зменшення вартості лікування трастузумабом для підшкірного введення у пацієнток з HER2-позитивним раком молочної залози

**Трастузумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, що застосовується в лікуванні пацієнтів з раннім та метастатичним HER2-позитивним (HER2+) раком молочної залози (PM3) та HER2+ раком шлунка. Таким хворим препарат призначають у вигляді внутрішньовенної (в/в) інфузії кожні 3 тижні протягом року або до прогресування захворювання; дозу трастузумабу розраховують відповідно до маси тіла пацієнта. Внутрішньовенна інфузія триває 90 хв при першому призначенні та 30 хв при наступних введеннях. Існує також лікарська форма трастузумабу з фіксованою дозою для підшкірного (п/ш) введення одноразовим ін'єктором.**

У дослідженні HannaH (enHANCed treatment with NeoAdjuvant Herceptin) у пацієнток з раннім HER2+ PM3 було встановлено, що ця форма має фармакокінетику, ефективність і безпеку, подібні до таких в/в форми. Однею з переваг п/ш трастузумабу є значно коротший час введення (<5 хв).

Дослідження time & motion (T&M; з англ. – «час та рух») – це спостережні дослідження, в ході яких детально вивчають тривалість тієї чи іншої операції з метою оптимізації ефективності та зменшення витрат. У медичній галузі за допомогою таких досліджень можна аналізувати час і ресурси, що витрачаються на надання медичних послуг, визначати етапи, які можна покращити, та порівнювати фармакоеконімічну ефективність стратегій лікування. В онкології дослідження T&M проводять для оцінки навантаження на медичний персонал, а також аналізу часу й ресурсів, які витрачаються на підготовку та проведення лікування.

Мета цієї роботи – за допомогою технології T&M визначити час і ресурси, які витрачаються на підготовку та призначення в/в й п/ш трастузумабу пацієнткам з раннім HER2+ PM3 – учасницям дослідження PRefHER.

На додаток до коротшого часу введення п/ш трастузумаб не потребує навантажувальної дози, а також розрахунок дози відповідно до маси тіла, що зменшує витрати часу та ймовірність помилки. Автори очікували, що це дозволить зменшити витрати й підвищити якість життя пацієнток.

## Методи

Було проведено проспективне спостережне дослідження підгрупи пацієнток з раннім HER2+ PM3, які перебували на обліку в трьох клінічних центрах Іспанії. При визначенні активного часу медперсоналу враховували етапи, наведені в таблиці 1. Час вимірювали за допомогою секундоміру. Усі результати розраховували для кожного центру окремо та для всіх центрів разом.

Підготовчий кабінет	Ін'єкційний кабінет
1. Збір препарату / витратних матеріалів та їх доставка в асептичну зону	1. Установлення венозного катетера / промивання порт-системи
2. Відновлення (розведення) препарату	2. Премедикація
3. Підписування готового препарату	3. Доставка трастузумабу до ліжка/крісла пацієнта.
	Початок інфузії/ін'єкції
	4. Спостереження за пацієнтом під час інфузії/ін'єкції
	5. Від'єднання інфузійної системи / промивання порт-системи / утилізація матеріалів
	6. Спостереження за пацієнтом після інфузії/ін'єкції

У фармакоеконімічному аналізі обчислювали прямі та непрямі витрати. Прямі витрати включали заробітну плату медперсоналу, вартість витратних матеріалів і препаратів. Непрямими витратами вважали економічні втрати внаслідок непрацездатності.

Вартість препарату розраховували відповідно до роздрібною ціною в/в трастузумабу 150 мг (€596,52) і п/ш трастузумабу 600 мг (€1572,28). Усі розрахунки здійснювали, виходячи з того, що маса тіла середньостатистичної жінки віком 45-54 роки в Іспанії становить 66,4 кг й лікування включає 18 тритижневих курсів введення трастузумабу.

## Результати

П/ш трастузумаб асоціювався зі значним зменшенням активного часу медперсоналу в усіх центрах: цей показник становив у середньому 13,2 хв порівняно з 27,2 хв для в/в трастузумабу (середнє зменшення >50%). В окремих центрах абсолютне зменшення активного часу медперсоналу в разі застосування п/ш трастузумабу становило від 3,6 до 22,7 хв, відносне зменшення – від

17 до 66% (рис. 1). Активний час скорочувався для всіх медичних співробітників, задіяних у введенні препарату.

В ін'єкційному кабінеті п/ш трастузумаб зберігав час завдяки відсутності необхідності у встановленні катетера, призначенні премедикації, транспортуванні препарату та спостереженні протягом інфузії (у разі застосування в/в трастузумабу на ці етапи витрачалося 4,7, 1,3 та 1 хв відповідно), а також завдяки зменшенню часу на промивання та утилізацію матеріалів. У підготовчому кабінеті п/ш трастузумаб потребував менше часу на підготовку матеріалів (3,9 vs 6,0 хв) та відновлення (розведення) препарату (0 vs 5,9 хв). Дещо більший час, необхідний для початку ін'єкції/інфузії (5,5 vs 1,0 хв), спостереження після ін'єкції/інфузії (1,2 vs 0,7 хв) та авторизації препарату (1,3 vs 0,4 хв), повністю компенсувався зменшенням витрат часу на інших етапах (рис. 2).

На один цикл лікування в/в трастузумабом витрачалося 8,2 год, п/ш трастузумабом – лише 4 год. Отже, клінічний центр, в якому лікується 10 пацієнток на рік, завдяки заміні в/в трастузумабу на препарат для п/ш

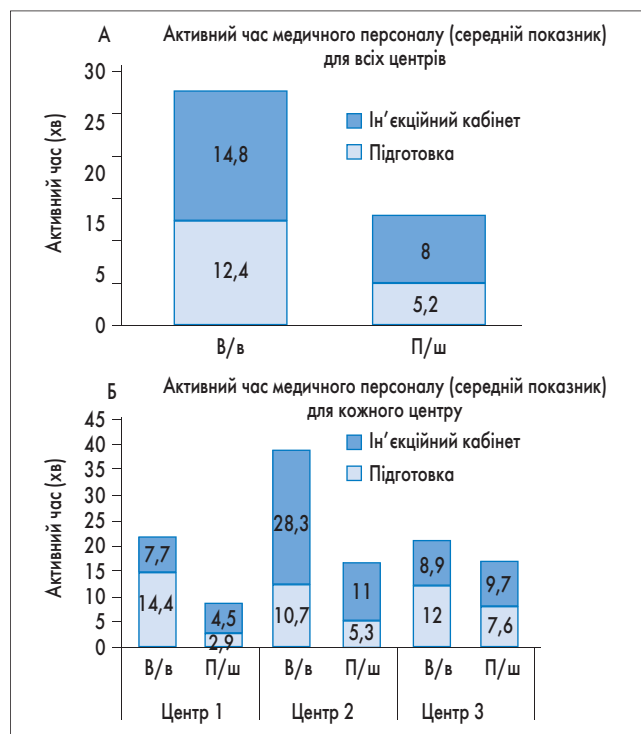


Рис. 1. Активний час медичного персоналу, що витрачається на підготовку та введення препарату в усіх центрах (А) та в кожному центрі окремо (Б) залежно від шляху введення

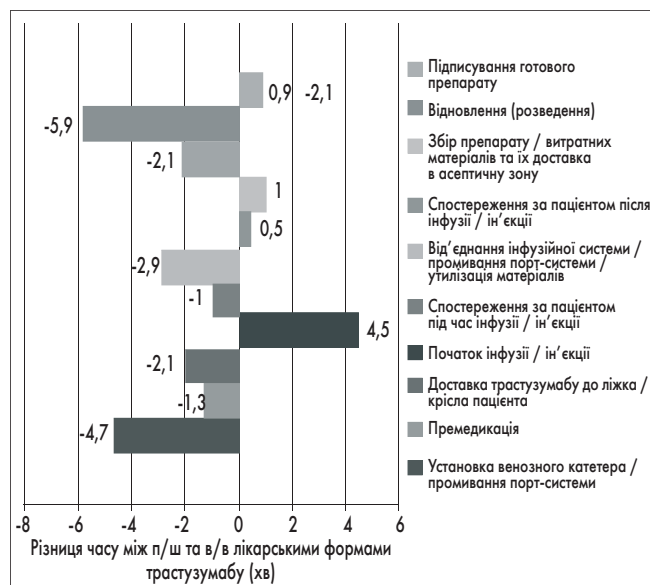


Рис. 2. Різниця активного часу між п/ш та в/в трастузумабом (час, необхідний для введення п/ш трастузумабу, мінус час, що витрачається на введення в/в трастузумабу)

уведення збереже 42 год активного часу медперсоналу на рік.

П/ш трастузумаб також скорочував час перебування пацієнток у ліжку/кріслі на 80% порівняно з в/в трастузумабом (20 vs 101 хв), в ін'єкційному кабінеті – на 75% (30 vs 120 хв) та загального часу у клініці – на 44% (115 vs 205 хв).

Вартість часу медперсоналу, що витрачався на підготовку та призначення п/ш та в/в трастузумабу, становила 6,01 та 12,76 євро на 1 цикл, на повне лікування з 18 циклів – 108,13 vs 229,70 євро відповідно. Отже, переведення 10 пацієнток з в/в трастузумабу на п/ш трастузумаб дозволить зекономити 1216 євро на рік (зменшення витрат на 53%).

Витратні матеріали на 1 цикл коштували 8,64 євро для в/в трастузумабу та 2,39 євро для п/ш трастузумабу.

У базовому варіанті (з урахуванням відпускних цін та середньої маси тіла пацієнтки 66,4 кг) загальна вартість 18 циклів лікування становила 29046,55 євро для в/в трастузумабу та 28301,04 євро для п/ш трастузумабу (різниця у 745,51 євро на користь п/ш трастузумабу). В альтернативному сценарії (маса тіла пацієнтки 65-70 кг) п/ш трастузумаб дозволяв зекономити до 2320,32 євро, а для пацієнток з масою тіла  $\geq 80$  кг – понад 6500 євро.

Непрямі витрати, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю пацієнток, для 18 циклів лікування становили 348,12 євро (втрата 7,7 робочого дня) для в/в трастузумабу та 195,29 євро (втрата 4,3 робочого дня) для п/ш трастузумабу. Отже, застосування п/ш трастузумабу замість в/в дозволяє зменшити непрямі витрати внаслідок тимчасової непрацездатності на 152,83 євро на одну пацієнтку на рік.

Прямі витрати на лікування становили 29431,72 євро для в/в трастузумабу та 28452,12 євро для п/ш трастузумабу. Якщо додати до цього непрямі витрати, то заміна в/в трастузумабу на його п/ш форму у всіх 18 циклах забезпечує економію 1132,43 євро на кожну пацієнтку (табл. 2).

Таблиця 2. Загальні витрати на лікування пацієнтів із застосуванням в/в або п/ш трастузумабу, євро

Витрати	В/в	П/ш	Різниця
Прямі витрати	29 431,72	28 452,12	979,60
Медичний персонал	229,70	108,13	121,57
Витратні матеріали	155,46	42,95	112,52
Вартість препарату	29 046,55	28 301,04	745,51
Непрямі витрати	203,78	50,94	152,83
Загальні витрати	29 635,49	28 503,06	1132,43

Проведене дослідження показало, що заміна в/в трастузумабу на більш сучасну лікарську форму з фіксованою дозою для п/ш введення дозволяє значно зменшити активний час медперсоналу та зберегти час пацієнток, а отже, покращити якість їх життя. Для системи охорони здоров'я країни таке зменшення витрат часу медперсоналу означає величезну економію коштів, більш ефективне використання ресурсів і підвищення якості медичної допомоги. За умови використання п/ш трастузумабу також суттєво зменшується вартість витратних матеріалів і власне препарату – у середньому на 979,60 євро на повний курс. Ця економія може бути значно більшою при лікуванні пацієнток з надмірною масою тіла або за можливості введення п/ш трастузумабу поза клінікою. З огляду на те, що в Іспанії лікування трастузумабом щороку потребують 4000-5000 жінок з раннім PM3, перехід на п/ш трастузумаб дозволить зекономити понад 4 млн євро на рік. Широке впровадження п/ш трастузумабу також зменшує непрямі витрати, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю. Ці клінічні та економічні аспекти свідчать, що п/ш трастузумаб надає значні переваги для пацієнток, медичного персоналу та суспільства в цілому й наразі розглядається як стандартна терапія HER2+ PM3.

Список літератури знаходиться в редакції. Стаття друкується в скороченні.

Lopez-Vivanco G., Salvador J., Diez R. et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. Clin Transl Oncol, Jun 2, 2017. doi: 10.1007/s12094-017-1684-4. [Epub ahead of print]

Переклад з англ. Олексій Терещенко



# ТАСИГНА

## ВІДПОВІДЬ має ЗНАЧЕННЯ<sup>2, 8</sup>



**БІЛЬШ РАННЯ ВІДПОВІДЬ,  
БІЛЬШ ГЛИБОКА ВІДПОВІДЬ,  
МЕНШЕ ВИПАДКІВ ПРОГРЕСУВАННЯ\***  
в дослідженні з іматинібом<sup>4-7</sup>

Терапія препаратом Тасигна дозволяє пацієнтам з Ph+ ХМЛ досягти ранньої і більш глибокої відповіді в порівнянні з іматинібом, що допомагає в досягненні виживання без рецидивів<sup>4-7</sup>



(нілотиніб)  
**Тасигна**

**ТАСИГНА Важливо:** перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: 1 капсула містить 165,45 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 150 мг нілотинібу безводної основи; або 220,6 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 200 мг нілотинібу безводної основи. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E08. **Показання:** Таблетки 150 мг. Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ), у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою. Лікування хронічної та прискореної фази (ФА) хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою, у разі резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи терапію іматинібом. **Спосіб застосування та дози:** • Дозування для пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-хронічної фази (ХФ); Рекомендована доза Тасигни становить 300 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію. • Перед тим як почати терапію із застосуванням Тасигни, слід зробити ЕКГ, яку повторюють через 7 днів і за наявності клінічних показань. До початку застосування препарату Тасигна необхідна корекція гіпокаліємії і гіпомagneмії, а рівні калію і магнію в крові слід періодично контролювати протягом курсу терапії, особливо у пацієнтів з ризиком виникнення порушень електролітного балансу. Подовження QTcF, що перевищує 60 мсек, зафіксовано у < 1 % пацієнтів (один – з групи лікування 300 мг двічі на добу і два – з групи лікування 400 мг двічі на добу). Ні в одній із груп не було пацієнтів з ФВЛШ (фракція викиду лівого шлуночка) < 45 % під час лікування або пацієнтів з абсолютним зниженням ФВЛШ на 15 % або більше. Не було повідомлень про випадки раптової смерті. Гематологічні ПРП включають прояви мієлосупресії: тромбоцитопенія (18 %), нейтропенія (15 %) і анемія (7 %). Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу; Наведені нижче дані отримані за результатами відкритого багатоцентрового дослідження фази II за участю пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу. Найбільш частими (> 10% в об'єднаній популяції пацієнтів з ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА) негематологічними ПРП були висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, блювання, міалгія, запор і діарея. Більшість цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю. Алопеція, м'язові спазми, зниження апетиту, артралгія, біль у животі, периферичні набряки, астения, біль у верхніх відділах живота, сухість шкіри, еритема та біль у кінцівках спостерігались менш часто (≤ 10 % і > 5 %) і були легкої або середньої тяжкості (ступінь 1 або 2). Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалось у 16 % пацієнтів із хронічною фазою та 10 % пацієнтів з фазою акселерації. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенія (31 %), нейтропенія (17 %) та анемія (14 %). Менш ніж у 1 % пацієнтів, які застосовували Тасигну, розвивались плевральні і перикардальні випоти, а також затримка рідини. Застійна серцева недостатність спостерігалась менше ніж у 1 % пацієнтів. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі і про крововиливи в ЦНС отримані відносно 1 % і < 1 % пацієнтів відповідно. Інтервал QTcF, що перевищує 500 мсек, зафіксований у < 1 % пацієнтів. Випадків дивергентної шлункової тахікардії (тимчасової або стійкої) не спостерігалось. Припинення лікування внаслідок розвитку побічних явищ незалежно від їх причини відмічене у 16 % пацієнтів з ХФ і у 10 % пацієнтів з ФА. **Упаковка.** По 4 капсули у блистері, по 7 блистерів у коробці з картону пакувального (для капсул по 150 мг). По 14 капсул у блистері, по 2 блистери у коробці з картону пакувального. Упаковка календарна. По 4 капсули у блистері, по 7 блистерів у коробці з картону пакувального (для капсул по 200 мг). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/8979/01/01; UA/8789/01/02.

\* До фази акселерації/бластного кризу (ФА/БК).  
Ph+ ХМЛ — хронічна мієлоїдна лейкемія з позитивною Філадельфійською хромосомою.  
BMB — велика молекулярна відповідь.  
MB — молекулярна відповідь.

1. Baccarani M, et al. Blood. 2013; 122 (6): 872-84.
2. Bianconi M, et al. Ann Hematol. 2015; 94 Suppl 2: 141-7.
3. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Chronic myelogenous leukemia. 2015 v.1.
4. Інструкція по медичному застосуванню препарату Тасигна.
5. Kantarjian HM, et al. Lancet Oncol. 2011. (9): 841-51.
6. Larson RA, et al. ENESTnd 5-year update: Long-term outcomes of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib vs imatinib. Poster Presentation 50th Annual Meeting ASCO; May 2014; Chicago, IL. Poster 7073.
7. Kantarjian HM, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster Presentation 54th Annual Meeting ASH; Dec. 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.
8. Timothy P. Hughes, et al. Blood. 2014; 123: 1353-1360.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

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

690568/TAS/07.17/A3/1



## ПРЕС-РЕЛІЗ



## Половина пациентов с хроническим миелолейкозом и Ph+ в хронической фазе заболевания находятся в ремиссии без лечения около двух лет после прекращения приема нилотиниба

- ✓ Новое исследование показало возможность сохранения ремиссии без лечения на протяжении 96 недель наблюдения у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и положительной филадельфийской хромосомой (Ph+), которые прекратили прием нилотиниба.
- ✓ В клинических исследованиях ENESTfreedom и ENESTop отмечено, что >90% пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, которые прекратили лечение нилотинибом и находились в ремиссии в течение 48 недель, сохраняли такие результаты и к 96-й неделе наблюдения.
- ✓ Данные 48 недель наблюдения из этих исследований недавно были добавлены в общую характеристику нилотиниба для стран ЕС после одобрения Европейской комиссией. Кроме того, ведутся переговоры с другими регулирующими органами по всему миру для включения имеющихся данных в действующие инструкции по применению нилотиниба.

Двадцать третьего июня 2017 г. объявлены результаты дополнительных клинических исследований ENESTfreedom и ENESTop, в ходе которых выявлено, что примерно половина взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе процесса, которые прекратили прием нилотиниба, остаются в ремиссии без лечения почти два года после прекращения терапии препаратом. Результаты наблюдения к 96-й неделе этих двух исследований II фазы были представлены на 22-м Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (ЕНА). Полученные данные добавляют факты к растущему количеству доказательств возможности достижения ремиссии без лечения у пациентов, получивших устойчивый глубокий молекулярный ответ на терапию нилотинибом и соответствовавших дополнительным критериям приемлемости на момент принятия решения о прекращении лечения. Ремиссия без лечения – это способность поддерживать молекулярный ответ после прекращения терапии ингибитором тирозинкиназы.

«Эти исследования показывают, что около половины пациентов с Ph+ ХМЛ после прекращения действия нилотиниба находятся в ремиссии без лечения в течение 96 недель и что >90% пациентов, пребывавших в ремиссии без лечения в течение 48 недель, оставались в этом же состоянии и на 96-й неделе, – заявил Тимоти Хьюз, исследователь ENESTop, руководитель онкологической группы Южноавстралийского института здоровья и медицинских исследований, профессор Университета Аделаиды (Австралия). – Достижение глубокого молекулярного ответа является важным критерием ремиссии».

Исследования ENESTfreedom и ENESTop оценивают потенциал поддержания глубокого молекулярного ответа после прекращения терапии у взрослых пациентов Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания, которые достигли молекулярного ответа с помощью нилотиниба в первой линии терапии, а также устойчивого глубокого молекулярного ответа на нилотиниб после перехода с терапии иматинибом.

«Отчеты о результатах 96-недельного исследования, а также недавние нормативные решения добавить информацию о ремиссии без лечения в инструкцию к препарату Тасигна (нилотиниб) в Европейском Союзе, Чили и Эквадоре, предвещают значительный прогресс в лечении ХМЛ, – сообщил Вас Нарасимхан, руководитель отдела разработки медицинских препаратов и заведующий медицинским отделом компании Novartis. – Мы гордимся тем, что наши инновации внесли непосредственный вклад в этот прогресс, и у врачей появилась возможность достичь ремиссии без лечения, применяя нилотиниб как в первой, так и во второй линии терапии».

Результаты исследования ENESTfreedom, в ходе которого оценивался потенциал прекращения приема нилотиниба у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания, достигших устойчивого глубокого молекулярного ответа по крайней мере через три года лечения с помощью нилотиниба в качестве первой линии терапии, показали, что из 190 пациентов с ХМЛ 48,9% (95% доверительный интервал – ДИ – 41,6–56,3%) смогли прекратить терапию и сохранить молекулярный ответ (MMR; шкала BCR-ABL1 IS ≤0,1%)

через 96 недель. Из 88 пациентов, возобновивших лечение на основе нилотиниба из-за потери молекулярного ответа, у 98,9% (n=87) таковой был вновь достигнут. Один пациент прекратил исследование через 7,1 недели без восстановления молекулярного ответа после повторного назначения нилотиниба.

В ходе исследования ENESTfreedom не было выявлено новых побочных эффектов у пациентов, получивших нилотиниб. Среди пациентов, пребывавших в ремиссии >48 недель (n=100), частота известных побочных эффектов была ниже в течение вторых 48 недель ремиссии без лечения по сравнению с первыми 48 неделями. Уровень побочных эффектов в виде скелетно-мышечной боли также уменьшился с 34 до 9% в первые и вторые 48 недель фазы ремиссии соответственно против 17% на этапе консолидации.

В исследовании ENESTop оценивался потенциал прекращения терапии препаратом нилотиниб у 126 пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания, которым удалось достичь устойчивого глубокого молекулярного ответа после трех лет приема нилотиниба без предшествующего лечения иматинибом. Результат показал, что более половины (53,2%) пациентов оставались в ремиссии в течение 96 недель (95% ДИ 44,1–62,1%).

У 56 пациентов был потерян MR4 (BCR-ABL1 IS ≤0,01%) или общий молекулярный ответ, которые вновь были достигнуты после возобновления терапии нилотинибом. Из этих пациентов 92,9% (n=52) восстановили как MR4.0, так и MR4.5. Через 12,0 и 13,1 недели с момента повторного начала лечения нилотинибом 50% пациентов достигли MR4.0 и MR4.5 соответственно. Исследование ENESTop также не выявило новых побочных эффектов у больных, получавших нилотиниб. Среди пациентов, пребывавших в ремиссии без лечения >48 недель (n=73), показатели побочных эффектов всех классов составляли 82,2 и 63,0% в течение первых и последующих 48 недель ремиссии соответственно против 79,5% во время фазы консолидации. Коэффициенты скелетно-мышечной боли, связанные с побочными действиями, снизились с 47,9 до 15,1% во время первых и вторых 48 недель фазы ремиссии соответственно против 13,7% во время фазы консолидации.

Прекращение лечения в ходе исследований ENESTfreedom и ENESTop было показано пациентам, которые соответствовали строгим предопределенным критериям испытаний, важной частью которых был регулярный и частый молекулярный мониторинг с помощью хорошо проверенного анализа, способного измерять уровни транскрипции BCR-ABL вплоть до MR4.5.

Частый мониторинг пациента после прекращения введения нилотиниба позволяет своевременно определить потерю MR4.0 и общего молекулярного ответа и в краткие сроки начать повторное лечение.

Двадцать четвертого мая Европейская комиссия утвердила обновленную версию инструкции по медицинскому применению препарата Тасигна (нилотиниб) для стран ЕС с включением новых данных о ремиссии без лечения, полученных в клинических исследованиях ENESTfreedom и ENESTop. Таким образом, нилотиниб является первым и единственным

ингибитором тирозинкиназы, который включает информацию по прекращению терапии у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания как в качестве первой линии терапии, так и после лечения иматинибом. Решение о добавлении данных о ремиссии без лечения в данную инструкцию по медицинскому применению препарата Тасигна (нилотиниб) распространяется на все 28 государств – членов Европейского Союза, Исландию и Норвегию. Информация о ремиссии также была недавно добавлена в инструкцию по медицинскому применению препарата Тасигна (нилотиниб) в Чили и Эквадоре.

Во всех других странах прекращение приема нилотиниба пациентами, достигшими устойчивого глубокого молекулярного ответа, исследуется и может быть предпринято только в контексте клинического исследования.

За последние несколько десятилетий изучение Ph+ ХМЛ помогло преобразовать это заболевание из смертельного лейкоза в хроническое состояние у большинства пациентов. Оценка >1000 пациентов, исследования ремиссии без лечения препаратом Тасигна®, в том числе клинические исследования ENESTfreedom и ENESTop, а также другие исследования, посвященные ремиссии без лечения, являются частью большой международной программы клинических испытаний Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания.

В настоящее время также изучаются другие перспективные субстанции, такие как ABL001, которая тестируется у пациентов с рецидивами, рефрактерностью или непереносимостью существующих ингибиторов тирозинкиназы в ходе исследования I фазы в качестве одного агента и в сочетании с несколькими ингибиторами тирозинкиназы.

### Клиническое исследование ENESTfreedom

ENESTfreedom (оценка эффективности и безопасности нилотиниба – эффективность при впервые выявленном ХМЛ в хронической фазе) является открытым исследованием II фазы, которое включает 215 пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания и проводится в 132 центрах 19 стран.

В исследовании ENESTfreedom 190 взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания прекратили лечение нилотинибом в первой линии терапии. Все пациенты получали нилотиниб в первой линии терапии не менее трех лет и достигли ответа MR4.5, а также имели устойчивый глубокий молекулярный ответ на протяжении года. Данные критерии были необходимы для включения в исследование. Исследование продолжается с запланированным наблюдением для оценки способности пациентов поддерживать ремиссию в течение более длительных периодов времени после прекращения терапии нилотинибом.

### Клиническое исследование ENESTop

ENESTop (оценка эффективности и безопасности нилотиниба) – это исследование II фазы с участием 163 пациентов с хроническим Ph+ ХМЛ, проведенное в 63 клиниках в 18 странах мира. Его целью было оценить возможность прекращения лечения у 126 взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе процесса, получавших нилотиниб по крайней мере три года, после того как был достигнут и поддерживался в течение года молекулярный ответ на нилотиниб после первой линии терапии иматинибом.

Исследование продолжается с запланированным наблюдением и оценкой способности пациентов поддерживать ремиссию в течение более длительных периодов после прекращения лечения нилотинибом.

Перевела с англ. Анна Кальченко



# Онкологические заболевания у лиц пожилого возраста

Руководство Национальной онкологической сети США (NCCN, 2017)

## Обзор

Предполагается, что к 2030 г. около 70% всех онкологических заболеваний будут диагностированы у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет. Постарение населения и увеличение продолжительности жизни приводят к тому, что онкологические заболевания становятся все более распространенной проблемой среди лиц пожилого возраста. Пожилые пациенты онкологического профиля не всегда подлежат включению в клинические исследования, посвященные изучению новых методов лечения. Следовательно, объем научно обоснованной информации о возможностях лечения таких пациентов ограничен.

## Комплексная гериатрическая оценка

Комплексная гериатрическая оценка – это междисциплинарный диагностический процесс, основанный на определении объективного состояния здоровья пациента, который охватывает ряд аспектов, влияющих на онкологический прогноз и выбор допустимых вариантов лечения у пациентов пожилого возраста. В этот процесс включены методы, позволяющие прогнозировать функциональный возраст пациентов онкологического профиля, оценивать наличие сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению противоопухолевой терапии, а также полипрагмазию, нутритивный и психологический статус, когнитивные функции, гериатрические синдромы, учитывать социально-экономические аспекты (рис.).

## Функциональный статус

Функциональный статус пациентов онкологического профиля может быть оценен по материалам самоотчета или путем измерения конкретных физических показателей. Данные самоотчета основываются на оценке активности в повседневной жизни (базовых навыков, необходимых для удовлетворения бытовых потребностей), а также инструментальной активности в повседневной жизни (сложных навыков, позволяющих сохранять самостоятельность в обществе). Необходимость посторонней помощи при выполнении последних сопровождается ухудшением переносимости терапии и более низкой выживаемостью пожилых пациентов онкологического профиля. Для оценки функционального статуса и состояния здоровья пациентов пожилого возраста используются также физические показатели, такие как скорость движения (скорость ходьбы) и тест на вставание и ходьбу (TUG). Последний является скрининговым методом для оценки мобильности и общей моторной функции у пожилых людей. Расчетные значения при проведении этого теста – время в секундах, в течение которого пациент должен встать с кресла без помощи рук, сделать 10 шагов в своем привычном ритме, развернуться, пойти обратно и сесть. Пациент может использовать вспомогательные приспособления, например трость или ходунки, но не может прибегать к помощи других лиц. Результат в 13 с и больше при проведении теста связан с повышенным риском падения. Для этих пациентов следует рассмотреть вопрос о более тщательной оценке функционального статуса.

## Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания, распространенность которых возрастает в пожилом возрасте, способны влиять на прогноз онкологического заболевания и переносимость противоопухолевой терапии. Наиболее часто наблюдаются сердечно-сосудистые нарушения (включая хроническую сердечную недостаточность), сахарный диабет, почечная недостаточность, деменция, депрессия, анемия, хронические инфекции, остеопороз, язвенная болезнь, а также онкологические заболевания и онкологическое лечение в анамнезе.

При наличии сопутствующих заболеваний противоопухолевая терапия способна изменить функциональный статус и усугубить их течение. Кроме того, сопутствующее заболевание может влиять на ожидаемую продолжительность жизни (независимо от наличия онкологической патологии), и это влияние необходимо оценивать до начала терапии.

## Когнитивные функции

Онкологические пациенты пожилого возраста с когнитивными нарушениями подвержены повышенному риску функциональной несамостоятельности, депрессии и смерти. Нарушения когнитивной функции также являются предиктором несоблюдения предписаний независимо от диагноза и сложности режима терапии. Ведение пациентов с когнитивными расстройствами должно осуществляться опытной мультидисциплинарной гериатрической онкологической командой и сопровождаться оптимальной поддерживающей терапией.

Применение определенных классов лекарственных препаратов (антихолинергических, антипсихотических, бензодиазепинов, кортикостероидов и опиоидов) связано с развитием когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Прием антипсихотических препаратов также ассоциирован с более высокими показателями смертности пациентов с деменцией. Периодически (в том числе при внесении изменений в план лечения) следует проводить повторную оценку когнитивной функции у всех пациентов, включая лиц, у которых когнитивные нарушения ранее не выявлялись.

## Нутритивный статус

Дефицит питательных веществ, или мальнутриция, – распространенное серьезное состояние, которое у пожилых пациентов онкологического профиля недостаточно диагностируется. Мальнутриция увеличивает вероятность развития сильной токсичности или плохой переносимости химиотерапии (ХТ), увеличивает длительность госпитализации и риск смерти. Такие параметры, как индекс массы тела менее  $22 \text{ кг/м}^2$ , внезапное уменьшение массы тела более чем на 5% в течение последних 6 мес, позволяют идентифицировать пациентов с повышенной вероятностью индивидуализированного лечения или дополнительных вмешательств.

## Полипрагмазия

Понятие «полипрагмазия» может быть определено различными способами, включая прием чрезмерного количества ( $\geq 5$ ) лекарственных средств либо большего, чем клинически необходимо; использование потенциально нежелательных препаратов, недостаточное применение лекарственных средств и дублирование препаратов. Полипрагмазия может наблюдаться во всех возрастных группах, однако наиболее выражена она у пожилых пациентов в связи с увеличением количества сопутствующих заболеваний.

Рис. Оценка факторов риска

Есть ли у пациента факторы риска, которые могут привести к неблагоприятным исходам на фоне противоопухолевой терапии?

Сопутствующее заболевание<sup>a</sup>:

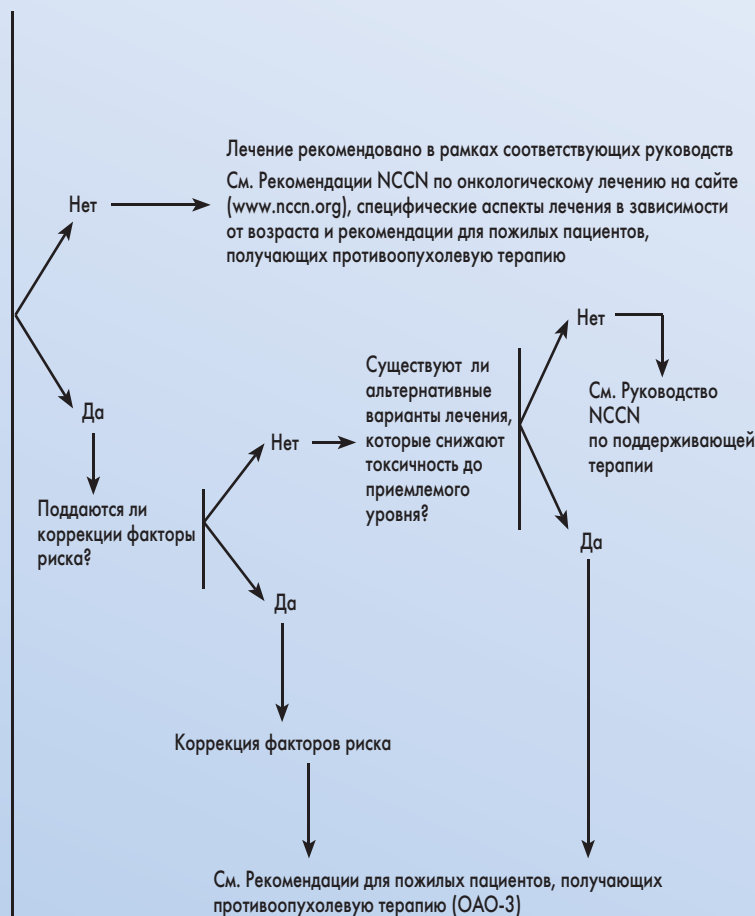
- сердечно-сосудистые заболевания<sup>b</sup>;
- почечная недостаточность<sup>c</sup>;
- нейропатия;
- анемия;
- остеопороз;
- болезни печени;
- диабет;
- болезни легких;
- потеря слуха или зрения;
- рак и противоопухолевая терапия в анамнезе;
- хронические инфекции;
- неподвижность или пролежни

Гериатрические синдромы<sup>d</sup>:

- функциональная несамостоятельность;
- нарушение подвижности;
- падения;
- деменция;
- делирий;
- депрессия;
- нарушение питания;
- полипрагмазия

Социально-экономические аспекты:

- плохие условия жизни;
- отсутствие опекуна или ограниченная социальная поддержка;
- низкие доходы;
- барьеры / недоступность передвижения;
- не покрываемые страховкой и/или наличные расходы на медикаменты



<sup>a</sup> См. Комплексная гериатрическая оценка (OAO-D).

<sup>b</sup> Пожилой возраст ассоциирован с повышенным риском хронической сердечной недостаточности у пациентов, получающих цитотоксическую и таргетную терапию.

<sup>c</sup> Рекомендован подсчет клиренса креатинина для оценки функции почек у всех пациентов.

Все рекомендации имеют категорию 2A, за исключением указанных отдельно.

NCCN отмечает, что наилучшее ведение пациентов осуществляется в рамках клинических исследований. Участие в исследованиях особенно приветствуется.



Использование нескольких лекарственных препаратов может привести к увеличению количества побочных реакций (что может обусловить ухудшение функционального статуса или развитие гериатрических синдромов), лекарственному взаимодействию и несоблюдению режима терапии. Среди пациентов, получавших системную противоопухолевую терапию по поводу солидных опухолей, в 27% случаев наблюдалось одно и более лекарственное взаимодействие; этот показатель увеличивался до 31% у пациентов, получавших паллиативную терапию.

### Оценка полипрагмазии

У пожилых пациентов рекомендуется оценивать приверженность к терапии и периодически пересматривать назначаемые препараты для проверки дублирования, надлежащего приема препаратов, доступности менее дорогостоящих альтернативных средств и потенциальных лекарственных взаимодействий. Хотя оптимальное контрольное значение количества препаратов для прогнозирования клинически значимых осложнений у пожилых пациентов онкологического профиля остается не ясным, прием  $\geq 5$  препаратов требует тщательного анализа.

Двумя наиболее распространенными методами оценки потенциально нежелательного использования лекарственных препаратов у лиц пожилого возраста являются критерии Бирса и индекс рациональности лекарственных средств (МАИ). Также недавно разработаны дополнительные критерии, позволяющие оценить межлекарственное взаимодействие, осуществить проверку дублирования препаратов (инструмент скрининга лекарственных назначений у пожилых пациентов, STOPP) или недостаточного их использования (инструмент скрининга необоснованно не назначенных лекарственных средств, START).

### Критерии Бирса

Критерии Бирса основаны на информации о токсичности и потенциальном влиянии на коморбидные заболевания у онкологических пациентов пожилого возраста. Эти критерии применяются у пациентов старше 65 лет и включают оценку степени тяжести побочных эффектов, а также краткую информацию о лекарственном препарате.

В 2012 г. при поддержке Американской гериатрической ассоциации критерии Бирса были обновлены. В обновленных критериях лекарственные препараты были разделены на три категории:

- 1) препараты, применения которых следует избегать у пожилых пациентов;
- 2) препараты, применения которых следует избегать при определенных сопутствующих синдромах и заболеваниях, тяжесть которых на фоне терапии может повыситься;
- 3) лекарственные препараты, которые у пожилых пациентов следует применять с осторожностью.

Для определения обоснованности применения тех или иных препаратов разработан индекс рациональности назначения лекарственных средств (МАИ). Он представляет собой валидированный и надежный инструмент выявления в плане лечения не рекомендованных к применению лекарственных средств, а также целесообразности назначения нескольких препаратов одновременно как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

### Гериатрические синдромы

Наиболее распространенными у лиц пожилого возраста с онкологическими заболеваниями являются падения, деменция, делирий, депрессия, дистресс, остеопороз, усталость и слабость. Гериатрические синдромы чаще наблюдаются у онкологических больных пожилого возраста, чем у их здоровых сверстников. Так, у пациентов онкологического профиля в сравнении с лицами без онкологических заболеваний значительно чаще наблюдаются нарушения слуха, недержание мочи, депрессия и остеопороз.

### Падения

Наличие онкологического заболевания (особенно в первые 6 мес после постановки диагноза) и проведение ХТ связаны с повышенным риском падений. Снижению риска и/или частоты падений у пациентов пожилого возраста способствуют многофакторная оценка рисков и последующая их коррекция, физические упражнения, терапия витамином D, отмена

психотропных препаратов, модификация образа жизни. Всем пациентам рекомендована периодическая оценка случаев падения, умения держать равновесие и трудностей при хождении, поскольку риск падения со временем может измениться. Профилактическое использование специального медицинского оборудования рекомендовано пациентам с явлениями нейротоксичности, подверженным высокому риску падения. Оценка скорости движения или проведение теста TUG, необходимость назначения витамина D (у пациентов с низким уровнем витамина D), консультация гериатра или врача первичного медицинского звена могут быть рассмотрены для пациентов, перенесших падение в течение последних 6 мес или в том случае, если они опасаются падения.

### Деменция

Деменция часто наблюдается у пациентов пожилого возраста как сопутствующее состояние. Это прогрессирующее состояние, которое характеризуется снижением памяти и, по крайней мере, еще одной когнитивной функции (например, афазия, апраксия, агнозия или исполнительная дисфункция), что препятствует самостоятельному выполнению повседневной деятельности. Легкое когнитивное расстройство является промежуточным состоянием между нормой и деменцией. Оно характеризуется субъективным ухудшением памяти при сохраненной общей когнитивной функции и без нарушений способности выполнять повседневные функции.

Для оценки когнитивной функции в пожилом возрасте рекомендуется использовать Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA). MMSE не дает возможности прогнозировать дальнейшее усиление когнитивного расстройства и не подходит для оценки легкого когнитивного расстройства. MoCA характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и является удобным инструментом для выявления легких когнитивных нарушений у пациентов с нормальным показателем по шкале MMSE.

Оценка когнитивной функции также может проводиться у пациентов с усталостью, депрессией, беспокойством, а также при опухолях головного мозга, при эндокринной дисфункции, дефиците питания, алкоголизме и нарушениях сна. При подозрении на деменцию рекомендованы дополнительные исследования, включая методы нейровизуализации, нейропсихологическое тестирование и определение уровня витамина B<sub>12</sub>, оценку функции щитовидной железы. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями рекомендовано периодически повторно оценивать когнитивную функцию, в том числе при внесении изменений в план лечения.

### Делирий

Делирий – это острое снижение внимания и когнитивной функции в течение короткого времени (обычно от нескольких часов до 2 дней), которое характеризуется нарушением сознания, способности концентрировать, удерживать или переключать внимание. Проблема делирия у лиц пожилого возраста в настоящее время недооценена; он может приводить к менее благоприятным клиническим исходам, ухудшению функционального статуса и нарушению коммуникации между пациентом и врачами у лиц с распространенным онкологическим процессом. Деменция является ведущим фактором в развитии делирия, последний развивается у 2/3 пациентов пожилого возраста с деменцией.

Госпитальная программа для престарелых (HELP) включает мероприятия, направленные на коррекцию 6 основных факторов риска развития делирия: когнитивные нарушения, депривация сна, иммобилизация, дегидратация, нарушение слуха и зрения. В Йельском исследовании (n=852) по профилактике делирия мероприятия HELP способствовали значительному снижению частоты возникновения, продолжительности и частоты эпизодов делирия у госпитализированных пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет.

### Депрессия

Гериатрическая шкала депрессии (GDS) является надежным и действенным инструментом для скрининга депрессии у пациентов пожилого возраста без когнитивных нарушений и у пациентов с умеренными

когнитивными нарушениями. Усталость и депрессия, связанные с онкологическими заболеваниями, часто наблюдаются одновременно. Поэтому если пациент сообщает об усталости, его следует обследовать на наличие депрессии.

### Усталость

При распространенном онкологическом процессе усталость может наблюдаться более чем в 50-70% случаев. Пациенты воспринимают усталость как один из самых тревожных симптомов, связанных с онкологическим заболеванием и его лечением; усталость признана более удручающим состоянием, чем боль или тошнота и рвота. В отличие от обычной усталости, обусловленная онкологическим заболеванием усталость не проходит после сна и отдыха, возможно, из-за аномальных паттернов сна.

Развитию усталости могут способствовать многие факторы: боль, эмоциональный дистресс, анемия, сопутствующее заболевание и/или расстройство сна; большинство из них подлежат коррекции. Скрининг усталости можно проводить при помощи краткого опросника, который позволяет пациентам оценить выраженность усталости по шкале от 0 (отсутствие усталости) до 10 (самая сильная усталость; см. Рекомендации NCCN по усталости, обусловленной онкологическим заболеванием).

### Астения

Астения – это биологический синдром, характеризующийся повышенной уязвимостью к стрессу в результате снижения физиологических резервов и устойчивости к стрессовым факторам. Астенизированные пациенты подвержены повышенному риску падения, инвалидизации, госпитализации и смерти. Двумя наиболее распространенными инструментами для выявления астении являются критерии, предложенные L. Fried и L. Balducci.

Согласно критериям L. Fried (2001), астения понимается как синдром, определяемый наличием 3 и более следующих компонентов: внезапное уменьшение массы тела (4,5 кг и более за прошедший год), выраженная утомляемость, снижение силы мышц кисти, скорости ходьбы и/или значительное снижение физической активности. В проспективном наблюдательном исследовании с участием 5317 мужчин и женщин (возраст  $\geq 65$  лет) было установлено, что состояние астении на основе этих критериев позволяет прогнозировать падение, ухудшение подвижности и активности в повседневной жизни, а также случаев госпитализации и смерти.

Критерии астении, предложенные L. Balducci (2000), основаны на компонентах комплексной гериатрической оценки и считаются более практичными для оценки состояния пациентов онкологического профиля. В проспективном исследовании при сравнении критериев L. Balducci и модифицированной версии критериев L. Fried у 176 пациентов (в возрасте 70 лет – 94 года), которым была проведена плановая операция по поводу колоректального рака, оба подхода оказались эффективны в прогнозировании общей выживаемости, но критерии L. Balducci показали преимущество в прогнозировании послеоперационных осложнений.

### Остеопороз

Остеопороз и связанный с ним повышенный риск переломов признаны одним из основных факторов риска у больных онкологического профиля, в особенности у женщин, получающих ХТ или гормональную терапию по поводу рака молочной железы, и мужчин, получающих гормональную терапию при раке предстательной железы. Профилактику остеопороза можно осуществлять посредством адекватного скрининга, коррекции образа жизни и назначения соответствующей терапии. Диагностика остеопороза основывается на результатах оценки плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Поддержание нормального состояния костной ткани стало неотъемлемой частью комплексного онкологического лечения. Пациенты пожилого возраста должны быть осведомлены о влиянии противоопухолевой терапии на состояние костной ткани и соблюдать профилактические рекомендации.

Публикуется в сокращении, полный текст на [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**





# Сучасні можливості медикаментозного лікування хворих з нейроендокринними пухлинами

За даними погоджувальних рекомендацій Європейського товариства з вивчення нейроендокринних пухлин (ENETS)

## Функціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози

Панкреатичні нейроендокринні пухлини (П-НЕП) представлені як функціонуючими пухлинами, так і новоутвореннями без певної функціональної активності.

Функціонуючі П-НЕП поділяються на дві групи: найчастіше трапляються інсулінома й гастринома і так звані рідкісні функціонуючі П-НЕП. Гастронома зазвичай локалізується в дванадцятипалій кишці (ДПК) або підшлунковій залозі, секретує гастрин і є причиною синдрому Золлінгера – Еллісона. Останній характеризується гіперсекрецією соляної кислоти, що виявляється резистентним виразковим ураженням ДПК і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

## Контроль гіперсекреції соляної кислоти

Гіперсекреція соляної кислоти потребує тривалого ретельного контролю всіх пацієнтів із синдромом Золлінгера – Еллісона для профілактики пептичних ускладнень. Інгібітори протонної помпи (ІПП) є препаратами вибору; дослідження продемонстрували ефективність усіх препаратів цієї групи.

Пероральні H<sub>2</sub>-блокатори ефективні у великих дозах і в разі збільшення кратності застосування. За неможливості перорального прийому (у момент хірургічного лікування) внутрішньовенні форми ІПП є препаратом вибору, безперервна інфузія H<sub>2</sub>-блокаторів також ефективна, проте потребує великих доз. Пролонговані аналоги соматостатину (АСС) також ефективні у контролі гіперсекреції шлункового соку, проте в цьому разі для пацієнтів із синдромом Золлінгера – Еллісона вони не рекомендовані, що пов'язано з простотою й ефективністю перорального застосування ІПП.

## Інсуліноми

Оскільки переважна більшість пацієнтів з інсуліномою виліковуються хірургічно, медикаментозне лікування використовується в передопераційному періоді для контролю глікемії, а також у неоперабельних пацієнтів з поширеними метастазами або в разі відмови хворого від операції. Передопераційним пацієнтам, неоперабельним хворим, крім частого дробного харчування і внутрішньовенного введення глюкози, необхідна медикаментозна підтримка для контролю глікемії. За резистентних гіпоглікемічних станів ефективні кортикостероїди (преднізолон). У хворих з позитивними за результатами ІГХ рецепторами до соматостатину 2-го типу контроль глікемії успішно досягається застосуванням октреотиду й ланреотиду, однак цей метод неефективний для всіх інших пухлин, що характеризуються відсутністю зазначених рецепторів. За даними деяких спостережень, може бути успішно застосований інтерферон-α. Невелика кількість спостережень за хворими на злоякісні інсуліноми показали ефективність інгібіторів mTOR-кінази (еверолімус, рапаміцин) у контролі секреції інсуліну і гіпоглікемії.

## Рідкісні панкреатичні пухлини

Контроль симптомів гіперпродукції гормонів є вкрай важливим, оскільки вона може стати основною причиною смерті хворих. Наразі контроль гіперпродукції гормонів досягається здебільшого завдяки використанню комбінації медикаментозних, хірургічних і радіологічних методів.

Аналоги соматостатину та інтерферон ефективні в симптоматичному лікуванні П-НЕП, а також їх рідкісних форм. Симптоматична ремісія не завжди пов'язана зі зниженням рівня гормонів: як відомо, АСС безпосередньо впливають на периферичні органи-мішені та виявляють антипроліферативну дію за наявності П-НЕП. Симптоматична терапія АСС повинна починатися із застосування короткодіючих форм (октреотид 100 мкг підшкірно 2-3 рази на день) протягом 1-2 днів з титруванням дози за клінічним ефектом. Потім пацієнт може бути переведений на пролонговані форми, що характеризуються поступовим вивільненням діючої речовини (ланреотид SR® внутрішньом'язово, ланреотид Аутожель® підшкірно кожні 4 тижні). Інтерферон також успішно застосовується в симптоматичній терапії пацієнтів з пухлинами, що мають невисоку проліферативну активність, однак результати його застосування, порівняно з АСС, вивчені менше. Продемонстровано ефективність інтерферону в лікуванні хворих з пухлинами, що секретують вазоінтестинальні пептиди й не відповідають на АСС, а також в окремих випадках комбінування його з АСС, коли ізольоване застосування не забезпечувало належного симптоматичного контролю. Проте ці дані потребують підтвердження в контрольованих дослідженнях.

Аналоги соматостатину ефективні в симптоматичному лікуванні пацієнтів з рідкісними формами функціонуючих П-НЕП, особливо з пухлинами, що секретують вазоінтестинальні пептиди, глюкагономами, соматоліберинпродукуючими пухлинами.

## Медикаментозне лікування поширених метастатичних функціонуючих П-НЕП

Аналоги соматостатину ефективні в групі хворих з повільно прогресуючими пухлинами, що характеризуються низькою проліферативною активністю, НЕП панкреатичного або дуоденального походження (G1). Дані ретроспективних і проспективних нерандомізованих досліджень за участю понад 500 хворих свідчать про те, що АСС дають антипроліферативний ефект за наявності карциноїдів шлунка в людей і тварин. Два проспективні рандомізовані дослідження показали, що використання до первинного прогресування захворювання АСС й інтерферонів (окремо або в комбінації) забезпечує антипроліферативний ефект у лікуванні хворих з метастатичними гастроентеропанкреатичними НЕП.

Хімотерапія рекомендована за наявності П-НЕП будь-якої локалізації. Системна цитотоксична терапія показана хворим з неоперабельними прогресуючими метастазами в печінці високодиференційованих П-НЕП. Застосування радіотаргетної терапії може бути розглянуто при функціонуючих і гормонально-неактивних П-НЕП незалежно від локалізації первинного вогнища. Можливість таргетної терапії включають еверолімус і сунітініб, роль яких у терапії хворих з прогресуючими поширеними П-НЕП продовжує обговорюватися. Первісне призначення таргетного препарату не рекомендоване, однак у багатьох країнах розглядається як один з варіантів лікування пацієнтів з прогресуючими П-НЕП. Більшість хворих попередньо проводять системну терапію, як правило, із застосуванням хімопрепаратів.

Поширене захворювання часто супроводжується виникненням рефрактерності до симптоматичної терапії (АСС, інтерферону), внаслідок чого контроль гіперсекреції гормонів ускладнюється. Для гастрином це явище невластиве, оскільки ІПП здійснюють симптоматичний вплив за будь-якої поширеності пухлини. Розвиток лікарської рефрактерності є показанням до застосування емболізації, хіміоемболізації, радіочастотної абляції, радіотаргетної терапії або циторедуктивних хірургічних втручань. У разі застосування зазначених методів поліпшення симптомів досягається у 40-80% хворих. Раннє використання комбінації АСС й інтерферонів для досягнення антипроліферативного ефекту не показане.

## Нейроендокринні пухлини печінки та метастатичне ураження

Нейроендокринні неоплазії, особливо кишечнику й підшлункової залози, на етапі первинної діагностики часто мають метастази. Ідентифікація метастатичного захворювання є вкрай важливим прогностичним фактором.

Застосування АСС є стандартом медикаментозної терапії пацієнтів з функціонуючими НЕП будь-якого відділу. Інтерферон-α також може розглядатися в рамках контролю симптомів у деяких пацієнтів, наприклад, коли АСС погано переносяться. Він часто використовується в терапії другої лінії через менш сприятливий профіль токсичності, але має додаткову цінність як супутня терапія пацієнтів з карциноїдним синдромом, який не контролюється монотерапією АСС.

Украй важливим є контроль симптомів гормональної гіперпродукції до проведення конкретних протипухлинних лікувальних заходів (хірургічних або локальних) у пацієнтів з метастатичним процесом у печінці та/або іншими віддаленими метастазами.

У 70-90% випадків АСС (октреотид, ланреотид) є ефективними в лікуванні хворих з карциноїдним синдромом або іншими клінічними синдромами, пов'язаними з гіперсекрецією при рідкісних П-НЕП. Октреотид і ланреотид вважаються однаково ефективними для контролю сукупності симптомів і схвалені для антисекреторної терапії в Європі. Стандартна доза препаратів тривалої дії – октреотид 20-30 мг / 4 тижні, ланреотид Аутожель® 90-120 мг / 4 тижні. Дози адаптовані до індивідуальних потреб і залежать від пухлинної маси. Як правило, ефективною є профілактична терапія АСС перед оперативним втручанням або застосуванням локорегіонарної терапії (введення внутрішньовенне у вигляді болюса та/або перфузії в 50-100 мкг/год). Інтерферон-α використовується в дозі 3-5 млн МО на ін'єкцію підшкірно тричі на тиждень. Пегільований інтерферон альфа-2а ще не затверджений для використання в лікуванні пацієнтів з НЕП. Інші специфічні методи лікування призначаються відповідно до первинної пов'язаної гіперсекреції.

Симптоми гіперсекреції часто зустрічаються у функціональних пухлинах з метастазами в печінці. Контроль цих симптомів є обов'язковим, і АСС (із застосуванням або без застосування інтерферону) високоефективні в цьому. Для досягнення симптоматичного полегшення може

знадобитися локорегіонарна терапія. Профілактику карциноїдного кризу слід проводити до хірургічних або інших втручань з використанням адекватних доз АСС (введення внутрішньовенне, болюсно). Еверолімус і радіонуклідна терапія пептидних рецепторів ефективні в лікуванні пацієнтів з гіпоглікемією при метастатичній інсуліномі й рекомендуються в разі неможливості застосування стандартних методів лікування.

Протипухлинна ефективність АСС здається слабкою при оцінці рівня об'єктивної відповіді пухлини (у <10% випадків навіть при використанні високих доз), однак стабілізація захворювання досягається на рівні 50-60%. Антипроліферативний ефект октреотиду був доведений у дослідженні PROMID у пацієнтів з метастатичними НЕП середніх відділів шлунково-кишкового тракту. Медіана часу до прогресування пухлини склала 14,3 міс на тлі октреотиду і 6,0 міс у групі плацебо. Виходячи з цих результатів, використання АСС рекомендується для антипроліферативних цілей у функціонуючих і нефункціонуючих пухлинах середнього відділу первинної кишки. АСС – рекомендована терапія першої лінії за наявності нефункціонуючих прогресуючих НЕП тонкої кишки (G1). Така терапія може розглядатися для пацієнтів, які раніше не отримували лікування, пацієнтів з метастатичним захворюванням без попереднього періоду спостереження при прогресуючій пухлині. Проте досі не з'ясовано, чи є індивідуальна вигода щодо поліпшення прогнозу і збільшення виживаності, якщо лікування розпочато раніше, порівняно зі стратегією «спостереження та очікування» до прогресування пухлини. Не існує даних щодо впливу раннього застосування АСС на показники виживаності. Хворим з високою пухлинною масою може знадобитися рання додаткова або альтернативна терапія, а більш агресивний ріст пухлини може потребувати альтернативного підходу до лікування. Оцінювання проводиться переважно в разі наявності НЕП середнього відділу первинної кишки морфологічної градації G1, даних про ефективність АСС при НЕП морфологічної градації G2 недостатньо.

Рекомендована доза октреотиду ЛАР для антипроліферативних цілей становить 30 мг внутрішньом'язово. Октреотид і ланреотид можуть бути корисні в лікуванні інших підгруп пацієнтів з повільно прогресуючою низькодиференційованою НЕП (G1) підшлункової залози та НЕП гастродуоденального походження, і їх застосування підтверджено даними ретроспективних і проспективних досліджень. Антипроліферативний ефект доведений у групі пацієнтів з НЕП шлунка, але щодо випадків метастатичних процесів у печінці дані недоступні. Не рекомендовано використовувати АСС замість резекції метастазів печінки та/або локорегіонарної терапії, якщо ці лікувальні заходи є можливими.

Ремісія пухлини при лікуванні інтерфероном – рідкісне явище (~11%), проте стабілізація захворювання спостерігається у 40-50% пацієнтів. Терапія інтерфероном-α однаково ефективна для контролю росту функціонуючих та нефункціонуючих пухлин.

## Нейроендокринні пухлини товстого кишечника

Карциноїдний синдром не є характерним для пацієнтів з колоректальними НЕП. Біотерапія АСС ефективна щодо асоційованих клінічних синдромів, зумовлених гіперпродукцією та секрецією гормонів при карциноїдному синдромі, і має доведену ефективність у пацієнтів з метастатичними НЕП тонкого кишечника. Наразі існують лише обмежені дані, що дозволяють припустити використання АСС як протипухлинних агентів у лікуванні хворих з нефункціонуючими колоректальними НЕП.

Системна хімотерапія є рідкісним показанням для НЕП ступеня морфологічної градації G1 або G2. Для прогресуючого захворювання найчастіше використовується стрептозоцин у поєднанні з 5-фторурацилом ± доксорубіцином, але об'єктивна відповідь спостерігається у <25% пацієнтів. У новітніх дослідженнях продемонстровано ефективність інгібіторів ангіогенезу або інгібіторів mTOR-кінази. Може бути розглянута схема на основі темозоломіду. Ефективність системної хімотерапії найкраще виявляється у пацієнтів з низькодиференційованими нейроендокринними карциномами, пухлинами ступеня морфологічної градації G3.

Системна хімотерапія показана для застосування в лікуванні хворих з нейроендокринними карциномами, пухлинами G3, але в разі наявності колоректальних НЕП G1 і G2 хімотерапія відіграє незначну роль.

Підготувала Катерина Котенко



# Современные подходы к терапии нейроэндокринных опухолей

26 мая в Киеве состоялся мастер-класс «Современные подходы в лечении нейроэндокринных опухолей». Специалисты рассмотрели новейшие подходы к диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО), проблемные вопросы медикаментозного и хирургического лечения, пути оптимизации ведения пациентов с НЭО. Вниманию участников был представлен «Карманный справочник для врачей в схемах и алгоритмах – нейроэндокринные опухоли: обзор современных клинических рекомендаций».



Директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник рассказала об актуальности данной проблемы, отметив, что ежегодно диагностируется 5 случаев НЭО на 100 000 населения,

причем в США за последние 30 лет заболеваемость НЭО увеличилась на 500%. По данным Национального канцер-регистра Украины, за 2012-2016 гг. зарегистрировано 150-500 новых случаев заболевания, при этом гистологическая верификация отсутствует у 1/3 пациентов. При метастазировании превалирует цитологическая верификация, которая не позволяет выполнить иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Как известно, ключевым в диагностике является проведение ИГХ с определением экспрессии рецепторов соматостатина 2-го типа.

Медиана продолжительности жизни пациентов с метастатическими НЭО при лечении в специализированных центрах увеличивается в 3 раза (J.C. Yao et al., 2008). Организация и структура оказания медицинской помощи пациентам с НЭО в Европе развиваются через создание национальных сетей (RENATEN GETNE), включающих ряд академических учреждений и сообществ. Под их руководством осуществляется сбор образцов НЭО для междисциплинарных клинических исследований, формируются реестры пациентов, разрабатываются клинические руководства для диагностики и лечения НЭО, проводится обучение врачей. Путем определения центров передового опыта и перегруппировки их в сеть обеспечивается высокий уровень оказания медицинской помощи пациентам с НЭО.



Научный сотрудник научно-исследовательского отделения лучевой диагностики НИР, кандидат медицинских наук Галина Васильевна Лаврик рассказала о возможностях лучевых методов в диагностике НЭО. Она напомнила, что НЭО –

гетерогенная группа редких медленно прогрессирующих опухолей, образующихся из нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта и вырабатывающих биогенные амины. НЭО способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры, синтезировать, запасать и секретировать либо не секретировать биологически активные вещества (функционирующие или нефункционирующие опухоли соответственно). До появления метастазов или карциноидного синдрома течение НЭО бессимптомно. Тенденция к улучшению прогноза при лечении больных с НЭО напрямую связана с совершенствованием методов диагностики.

Чтобы определить тактику лечения, необходимо провести гистологическое исследование, ИГХ с определением степени злокачественности по пролиферативному индексу Ki-67, выявить специфические маркеры (серотонин, 5-оксиндолюксусную кислоту, хромогранин А, гастрин и т.д.). При оценке истинной резистентности применяются лучевые методы диагностики (УЗИ, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография – МРТ, октреоскан). Экспрессия рецепторов соматостатина SSTR-5 в опухоли определяется путем ИГХ или скинтиграфии с меченым октреотидом.

Хромогранин А (ХГА) плазмы крови – ранний маркер карциноидных опухолей, секретируется в 90% случаев и позволяет получить информацию о прогнозе, осуществить мониторинг терапевтического ответа. Необходимо учитывать, что другие состояния могут вызывать увеличение содержания ХГА и приводить к ложноположительным результатам.

Клиническое обследование включает большой перечень лучевых методов диагностики, среди которых основными являются рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография (КТ), МРТ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография. При размерах опухоли >2 см чувствительность различных методов топической диагностики является достаточно высокой (75-100%).



Совместный доклад Андрея Валериевича Ашихмина и Александры Владимировны Ганича (отделение лучевой диагностики, НИР) был посвящен использованию радиологических методик и методик ядерной медицины – МРТ, планарной

сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – при нейроэндокринных опухолях. Компьютерная томография и МРТ, как и раньше, являются методами визуализации 1-й линии при оценке НЭО. Радионуклидная визуализация НЭО для оценки локального прогресса, распространения и ответа на терапию выполняется при помощи планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ или ПЭТ. При помощи сцинтиграфии <sup>111</sup>In-меченым пентетротидом или ПЭТ с <sup>68</sup>Ga-мечеными аналогами соматостатина часто идентифицируют дополнительные повреждения, не выявляемые при исследовании методом КТ или МРТ. На сегодняшний день сцинтиграфия с <sup>111</sup>In-пентетротидом доступна для определения экспрессии рецепторов соматостатина и необходима при отборе пациентов для проведения радионуклидной терапии. Поскольку происхождение НЭО неоднородно, продуктивность меченых аналогов соматостатина в некоторых случаях ограничена. Возможно использование аналогов и метаболитов катехоламина и аналогов глюкозы. Радиофармпрепараты для ПЭТ (F18-фтордезоксиглюкоза, F18-флуоролеводопа, Ga68-меченая группа радиофармпрепаратов для рецепторов соматостатина) сегодня доступны к применению в диагностике и/или терапии НЭО.



Говоря о хирургическом лечении НЭО, заведующий отделением малоинвазивной и эндоскопической хирургии и интервенционной радиологии НИР Андрей Владимирович Лукашенко отметил, что НЭО обладают злокачественным потенциа-

лом и метастазируют преимущественно в печень. До 23% от всех НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют НЭО желудка. Важно провести ИГХ для типирования опухоли до начала лечения, поскольку при высокодифференцированных опухолях реально выполнение органосохраняющей операции.

Алгоритм лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и ENETS (2016). В зависимости от индекса Ki-67 НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ)

по степени их злокачественности (G) делятся на 3 основные группы.

G-NET I типа встречается в 70-80% случаев. Опухоль размером 1-2 см (медиана 5 мм) в 78% случаев полиповидной формы, и в 65% случаев имеет место множественное поражение, которое локализуется, как правило, в верхних 2/3 желудка. Риск метастазирования составляет 2-5%, чаще всего это высокодифференцированная опухоль, морфологически соответствующая G1. При опухолях >1 см обычно выполняется мукозальная/субмукозальная резекция, локальная экцизия, дистальная/проксимальная резекция, а в редких случаях – гастрэктомия. Перед операцией рекомендовано проводить эндоскопическое УЗИ, позволяющее установить глубину инвазии. В настоящее время возможно выполнение гибридных операций с эндоскопическим сопровождением.

G-NET II типа встречается реже – у 5-6% пациентов, в 23% случаев является частью наследственного синдрома MEN1,2, сопровождается синдромом Золингера – Эллисона (2-4%) и выбросом гастрина, а также зачастую образованием множественных мелких очагов без атрофии мукозного слоя. Уровень гастрина повышен, pH снижен. Морфологически G1-G2, риск метастазирования может достигать 10-30%.

G-NEC III типа – нейроэндокринная карцинома. Встречается в 14-25% случаев, размер опухоли >2 см. У 2/3 пациентов поражается мышечный слой, у 50% – все слои. Поражение лимфатических узлов происходит в 20-50% случаев, а отдаленные метастазы характерны для 66% случаев.

Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки характеризуются поражением терминальных отделов. Наличие мезентериальных метастазов большого размера и фиброзная ишемия части кишечника приводят к развитию острых клинических проявлений в виде тромбозов, перфораций и кишечной непроходимости. У 50% таких больных проводится ургентная операция по поводу непроходимости. Базовой стратегией является удаление основного очага и лимфодиссекция.

Кроме того, докладчик рассмотрел особенности ведения пациентов с НЭО, локализующимися в прямой кишке и ПЖ, а также больных, у которых после ургентной операции по поводу острого аппендицита при гистологическом исследовании обнаруживается НЭО.



Заведующая отделением химиотерапии солидных опухолей НИР, доктор медицинских наук Любовь Андреевна Сивак отметила, что тактика лечения зависит от степени злокачественности клеток, что в свою очередь обусловлено их мито-

тическим и пролиферативным потенциалом.

Специфическим проявлением функционирующих опухолей является карциноидный синдром, который чаще развивается у пациентов с метастазами в печени. Типичный карциноидный синдром наблюдается в 95% случаев и обусловлен выбросом серотонина, тахикининов, калликрейна, простагландинов. Для диагностики и дальнейшего наблюдения за пациентами определяют маркеры НЭО

Продолжение на стр. 30.

## ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожел 120 мг имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с местно-распространенным либо метастазирующим типом заболевания<sup>1</sup>



Соматулин Аутожел 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания<sup>2</sup>

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ  
УТВЕРЖДЕННЫЙ\***  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

1. Соматулин Аутожел 120 мг, инструкция к применению препарата.  
2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

\* значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими энтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности.  
Соматулин Аутожел 120 мг. Регистрационное свидетельство № UA13432/01/01. Сокращенная инструкция для медицинского использования препарата Соматулин Аутожел 120 мг. Состав. Действующее вещество: lanreotide. 1 предварительно наполненный шприц содержит ланретид (в виде ланретида ацетата) 60, 90 или 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа. Гормоны, замедляющие рост. Код АТС Н01С В03. Клинические характеристики. Показания. Лечение акромегалии при повышенном уровне циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказаны оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NETs) 1-й степени дифференцирования и подмножества опухолей 2-й степени дифференцирования (индекс Ki67 до 10%) с первичной локализацией в средней кишке, поджелудочной железе или с неизвестной первичной локализацией, при исключении локализации с участков задней кишки, у взрослых пациентов при нерезектабельных местнораспространенных или метастатических опухолях. Лечение клинических симптомов карциноидных опухолей. Противопоказания. Гиперчувствительность к соматостатину или родственным пептидам, а также к любому из компонентов препарата. Производитель. ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Место нахождения. Parc d'activités du Plateau de Signes chemin départemental № 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожел 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

SOM-1A-000006

Представительство «Ипсен Фарма»  
Украина, 01004, г. Киев, ул. Пушkinsкая, 36  
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipse.ua

IPSEN

Соматулин Аутожел  
ланретид



## Современные подходы к терапии нейроэндокринных опухолей

Продолжение. Начало на стр. 29.

и экспрессию рецепторов октреотида. Лечение должно быть направлено на ликвидацию карциноидного синдрома, а также эрадикацию опухоли. Тактика лечения зависит от типа НЭО, стадии TNM, степени дифференцировки, функциональной активности опухоли, степени поражения печени метастазами, общего состояния пациента и доступности терапевтических методов.

Особое значение в лечении НЭО приобретает мультидисциплинарный подход. Основным методом лечения является хирургический, также могут быть использованы био- и химиотерапия, таргетная и симптоматическая терапия.

Синтетические аналоги соматостатина (АСС) играют ключевую роль в лечении метастатических НЭО, их действие направлено на ликвидацию функциональных симптомов и уменьшение пролиферации опухолевых клеток. Большинство НЭО на своей поверхности экспрессируют рецепторы соматостатина. Ингибирование рецепторов соматостатина 2-го и 5-го типов приводит к уменьшению секреции биологически активных веществ, уменьшению пролиферации опухолевых клеток, индукции апоптоза. В настоящее время широко применяются синтетические аналоги соматостатина пролонгированного действия, обладающие высокой аффинностью к рецепторам 2-го и 5-го типа.

По результатам исследования PROMID, октреотид ЛАР увеличивает время до прогрессирования (14,4 против 6,0 мес) у пациентов без карциноидного синдрома, при этом риск прогрессирования снижается на 66%. Препарат эффективен у пациентов с гормонально активными и гормонально неактивными НЭО. Наиболее благоприятный прогноз имели пациенты с поражением печени <10% и удаленной первичной опухолью (A. Rinke et al., 2009).

В исследовании CLARINET установлено, что ланреотид (Соматулин Аутожел)

в дозировке 120 мг каждые 28 дней улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) при лечении метастатических нефункционирующих хорошо/умеренно дифференцированных НЭО. В группе ланреотида 65% пациентов оставались живы и не демонстрировали прогрессию через 24 мес наблюдения. Медиана ВБП не была достигнута в группе ланреотида, тогда как в группе плацебо она составила 18 мес. Риск прогрессирования опухоли и смерти уменьшается на 53% на фоне терапии ланреотидом. Было доказано также антипролиферативное действие ланреотида для пациентов с опухолями G1 и G2, при поражении опухолью печени и прогрессировании заболевания, что подтвердило важную роль АСС в алгоритме лечения нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолей (Calpin et al., 2014). Высокие дозы АСС обладают антипролиферативным эффектом.

Предпочтительно применение пролонгированных АСС. Октреотид показан при симптомах функциональных НЭО ЖКТ и ПЖ. Показанием для назначения пролонгированного ланреотида являются гастроэнтеропанкреатические НЭО 1 и 2 степени злокачественности у взрослых пациентов с местнораспространенным либо метастатическим типом заболевания. Возможны комбинации АСС с интерфероном, цитостатиками и таргетными препаратами.

Необходимость назначения АСС в качестве адьювантной терапии после резекции печени, радиочастотной абляции или артериальной химиоэмболизации метастазов нефункционирующих НЭО остается дискуссионной (E.A. Woldering et al., 2005). Если низкокодифференцированные НЭО дали метастазы, этот метод показан только при наличии карциноидного синдрома (Oberg et al., 2004).

Биотерапия интерфероном эффективна при высококодифференцированных формах НЭО. Поскольку интерферон обладает выраженной миелотоксичностью, он назначается после применения АСС (J.R. Strosberg et al., 2011).

Для НЭО характерна сниженная чувствительность к химиотерапии, что связано с низкой митотической активностью, высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости и антиапоптотического гена. Частота объективного ответа при использовании режимов на основе стрептозотоцина не превышает 39%, а продолжительность ремиссии – 9,3 мес. В последнее время для лечения панкреатических НЭО успешно применяют темозоломид в комбинации с талидомидом и капецитабином (J.R. Strosberg et al., 2011; M.H. Kulke et al., 2006).

Химиотерапия в лечении НЭО эффективна при низкокодифференцированных НЭО G3 и используется в первой линии терапии. При высококодифференцированных НЭО химиотерапия должна использоваться только в случае неэффективности других методов. Стандартом лечения являются схемы на основе препаратов платины (Hurnig et al., 2011).

Пептид-рецепторная радионуклидная терапия применяется в лечении пациентов с метастатическими НЭО, не подлежащими хирургическому вмешательству, а также прогрессирующими на фоне медикаментозной терапии. Связываясь с рецепторами соматостатина, радиоактивный октреотид внедряется в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект.

В первой линии терапии АСС рекомендуются для пациентов с НЭО с происхождением из средней кишки и ПЖ (Ки-67 <10%), но для НЭО ПЖ ланреотид имеет более высокий уровень доказательности. Показаниями к применению октреотида являются НЭО с происхождением из средней кишки, а ланреотида – НЭО с происхождением из средней кишки и ПЖ. В случае G1-опухолей АСС могут быть назначены и при иных локализациях.

Эверолимус и сунитиниб одобрены как антипролиферативная терапия при прогрессирующих НЭО ПЖ после АСС и полихимиотерапии (ПХТ). Они показаны к применению в первой линии терапии, только если АСС не могут быть назначены, а ПХТ не требуется или не переносится пациентом. Эверолимус может быть также использован в третьей линии после радионуклидной терапии. Сунитиниб не рекомендуется при других локализациях НЭО (кроме ПЖ), за исключением клинических исследований.

Стрептозотоцин рекомендован после АСС и таргетных препаратов в случае выраженного прогрессирования заболевания в течение 6-12 мес, особенно с большим объемом поражения печени. Данные по применению темозоломида недостаточны. При G3-опухолях ПХТ на основе препаратов платины рекомендована в первой линии терапии (M. Pavel et al., 2016).

При высококодифференцированных НЭО применяются АСС, иммуноферментный анализ и таргетные препараты. Системная химиотерапия является методом выбора при низкокодифференцированных НЭО, а также может быть эффективной при распространенных НЭО ПЖ. При неэффективности медикаментозной терапии целесообразно рассмотреть вопрос о пептид-рецепторной радионуклидной терапии при условии, что опухоль активно накапливает радиофармацевтические препараты.

На мастер-классе также были представлены клинические случаи, иллюстрирующие актуальные вопросы диагностики и лечения НЭО. В частности, рассматривались возможности использования двухэтапной резекции печени и ALPPS (INSITU-SPLIT) резекции печени у пациентов с условно-резектабельными метастазами НЭО и колоректальным раком и преимущества атипичной резекции при НЭО ПЖ.

Ввиду неспецифичности симптомов и поздней диагностики НЭО являются крайне актуальной проблемой. Методы лучевой диагностики эффективны только в комплексном применении, когда результаты одного метода дополняют результаты другого. Основным методом лечения является хирургический, используются био- и химиотерапия, таргетная и симптоматическая терапия. Согласно консенсусным рекомендациям по лечению НЭО ЖКТ и ПЖ, а также НЭО, образовавшихся из неизвестного первичного очага, октреотид и ланреотид являются эффективными препаратами для контроля карциноидного синдрома. В первой линии терапии АСС рекомендуются для пациентов с НЭО, происходящих из средней кишки и ПЖ.

Подготовила Екатерина Марушко



# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні номери







## Важливий інструмент в інформуванні пацієнтів

Одним з основних напрямів роботи Всеукраїнської громадської організації «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопрліферативними захворюваннями» є надання онкологічним хворим інформаційної підтримки шляхом розповсюдження друкованих матеріалів (брошур, пам'яток тощо). Громадська організація може надіслати необхідні матеріали відділенням онкогематології регіональних медичних установ, для цього потрібно звернутися до неї із запитом.

ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопрліферативними захворюваннями» здійснює свою діяльність вже 11 років. Вона об'єднує пацієнтів, їх родичів, лікарів та людей, небайдужих до цієї проблеми. Тематичні брошури – цінний інструмент інформування й надання психологічної підтримки, вони стануть у пригоді пацієнтам та їхнім родичам, а також допоможуть лікарю донести до хворого важливі відомості про лікування, модифікацію способу життя тощо. При створенні видань використано досвід роботи з пацієнтами, накопичений Асоціацією більш ніж за десятиліття її діяльності, а також досвід консультативної підтримки фахівців науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку, представників Асоціації фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури України, спеціалістів з лікувального харчування, психологів та ін. Пропонуємо до уваги читачів огляд основних видань Асоціації.

### «Харчування під час хіміотерапії»

Онкологічне захворювання та його лікування можуть істотно впливати на апетит і характер харчування хворих. Ця пам'ятка містить корисну інформацію про те, як нормалізувати травлення під час хіміотерапії. Пацієнт, ознайомившись зі змістом цієї брошури, знатиме про основні проблеми, які можуть виникнути на тлі введення цитостатиків. Видання допоможе пацієнту психологічно підготуватися до лікування, а також збалансовано харчуватися під час та після терапії, що сприятиме поліпшенню його самопочуття.

### «Здорове харчування – профілактика розвитку раку»

Завдяки інформації, викладеній у брошурі «Здорове харчування – профілактика розвитку раку», пацієнт отримує відповіді на такі запитання:

- які причини виникнення злоякісної пухлини?
- чи можна вплинути на ризик виникнення злоякісної пухлини?
- які продукти і яким чином підвищують цей ризик?

Повноцінне та збалансоване харчування може знизити ризик розвитку онкологічного захворювання, а за його наявності – допомогти в лікуванні та стати надзвичайно важливим інструментом поліпшення стану та якості життя пацієнта.

### «Догляд за тяжкохворою людиною»

Ця брошура містить кілька психологічних рекомендацій для тих, хто доглядає за тяжкохворою людиною, постійно стикається з людським болем через хворобу і бажає його полегшити.

### «Як пацієнту поводитися з лікарем?»

Психологічні рекомендації, наведені в цій брошурі, допоможуть пацієнту досягти взаєморозуміння з лікарем, зайняти відповідальну позицію щодо свого здоров'я та, поєднавши зусилля – власні та фахівців, наполегливо рухатись до мети – успішного подолання хвороби.

### «Палітра почуттів»

Словацький лікар В. Зікмунд переконаний, що джерелом здоров'я та хвороб людини є не тільки навколишнє середовище, а й її організм. Самопочуття людини залежить від її світосприйняття, особистих переконань, звичок, вміння керувати своїми емоціями. А отже, для людини (особливо для тієї, котра опинилася у скрутному становищі через тяжку хворобу) вкрай важливо розуміти власні почуття, керувати своїми переживаннями, емоціями та свідомо організувати свій емоційний простір. Мета цієї брошури – допомогти людині в цьому.



Цією публікацією ми прагнемо нагадати, що інформаційні брошури є важливим інструментом, який необхідний широко застосовувати у вітчизняній онкологічній практиці. Цей напрям в Україні слід розвивати і надалі. Світова практика свідчить про доцільність широкого використання інформаційних брошур, бюлетенів, пам'яток пацієнту – особливо в тих областях медицини, що стосуються серйозних захворювань, які є хронічними або потребують тривалого і складного лікування.

Головна мета таких видань – своєчасно та в доступній формі надати пацієнтам важливу й корисну інформацію з питань діагностики, лікування, харчування, фізичної та психологічної реабілітації тощо. Як кажуть: «Хто попереджений, той озброєний».

### «Я житиму!»

Мета цієї брошури – допомогти людині подолати психологічний стан, пов'язаний з переживанням хвороби, лікуванням та страхом смерті. У ній наведено конкретні рекомендації та висвітлено низку питань.

- Психологічна допомога: навіщо вона?
- Як правильно розмовляти з лікарем?
- Що робити, якщо поставили діагноз «рак»?
- Чому я захворів? За що мені ця хвороба?
- До кого звертатися з діагнозом «рак»?
- Як підтримати близьку людину з онкологічним захворюванням?
- Де знайти сили для боротьби з хворобою?
- Тривожність: як її долати?
- Як допомогти собі?
- Що робити, коли випадає волосся?
- Як пережити смерть близької людини?

### «Фізична реабілітація хворих на лімфопрліферативні захворювання»

Фізична реабілітація вкрай необхідна для відновлення пацієнта після лікування. Методи фізичної реабілітації дозволяють послідовно та всебічно вирішувати проблему підвищення його працездатності. Реабілітація має на меті усунути або зменшити психологічні розлади, запобігти прогресуванню захворювання та його ускладнень.

Ця брошура містить кілька рекомендацій та комплексів лікувальної гімнастики, розроблених Асоціацією фахівців із спортивної медицини та лікувальної фізкультури України.

### «Пам'ятка про шкідливість тютюнопаління»

Ця пам'ятка порушує проблему тютюнопаління онкологічних хворих.

Брошура містить відповіді на низку запитань.

- Чи насправді тютюнопаління провокує рак?
- Чи можна замінити цигарки кальяном?
- Чи шкідливі електронні цигарки?
- Чи можна позбутися потягу до тютюнопаління за допомогою електронних цигарок?
- Чи існує зв'язок між тютюнопалінням і результатами хіміотерапії при лікуванні раку?

Крім того, у ній є кілька порад для пацієнтів, як подолати шкідливу звичку та звести до мінімуму шкідливі для їх здоров'я наслідки тютюнопаління.

Матеріал надруковано за підтримки ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопрліферативними захворюваннями».

## Лучевая терапия мелкоклеточного рака легкого ранних стадий

### Акценты и новые научные данные

Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) как распространенных, так и ранних стадий. Исследования продемонстрировали сходные результаты с использованием ряда графиков фракционирования излучения, что позволило обеспечить гибкость в индивидуализации лечения. Используя современные методы ЛТ, в частности лучевую терапию с модулированной интенсивностью, можно получить меньшие фракции с более высокой дозой. Стандартом терапии МКРЛ ранних стадий является химиолучевое лечение, причем ЛТ должна быть начата как можно раньше, параллельно с 1 или 2 курсом химиотерапии. Рекомендовано последующее профилактическое облучение головного мозга у больных, у которых не отмечается прогрессирования после проведенного лечения [1]. Добавление к химиотерапии облучения области грудной клетки позволяет улучшить результаты общей выживаемости на 5%, профилактическое облучение головного мозга – также на 5%; кроме того, отмечается снижение риска метастазирования в головной мозг на 50%.

Адекватное стадирование (с использованием позитронно-эмиссионной томографии) при отсутствии признаков поражения внутригрудных лимфатических узлов может позволить избежать широкого облучения всех зон регионарного метастазирования [1].

Стандартным подходом к фракционированию дозы при МКРЛ считается гиперфракционирование по 1,5 Гр за фракцию дважды в сутки до достижения суммарной дозы 45 Гр. Однако вполне допустимо использование

альтернативных режимов (традиционного облучения 60 Гр за 30 фракций либо гипофракционированного). Это значимая и обоснованная опция, если пациент по каким-то причинам отказывается от проведения ЛТ дважды в сутки либо организация работы медицинского центра не поддерживает подобный график облучений.

Впервые сравнили более традиционный гиперфракционированный подход с укороченным в Норвежском клиническом испытании II фазы, результаты которого опубликованы в 2016 г. [2]. В нем 157 пациентов после 4 курсов химиотерапии по схеме EP (этопозид и цисплатин) были рандомизированы в две группы: контрольную, получавшую ЛТ в дозе 1,5 Гр дважды в сутки до 45 Гр на область грудной клетки, а также исследуемую (42 Гр за 15 фракций). Частота ответа в обеих группах была примерно одинаковой (92% в исследуемой и 88% в контрольной), хотя вероятность достижения полной регрессии опухоли оказалась существенно выше среди больных, подвергавшихся облучению дважды в сутки (33 против 13%,  $p=0,003$ ). Медиана общей выживаемости также свидетельствовала о пользе гиперфракционирования (25,1 против 18,8 мес). При этом частота осложнений, связанных с ЛТ, в обеих группах была сопоставимой [2].

Оптимальный режим именно для химиолучевого лечения МКРЛ определяли в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CONVERT, результаты которого были опубликованы в августе текущего года [3]. Исследование исходило из начальной версии,

что облучение 1 раз в день может иметь преимущества перед гиперфракционированием. В общей сложности 547 пациентов получали стандартную химиотерапию на фоне облучения грудной клетки либо в традиционном режиме (66 Гр за 33 фракции), либо в режиме гиперфракционирования. При медиане наблюдения 45 мес подтверждены преимущества гиперфракционирования: медиана выживаемости составила 30 мес против 25 мес в группе облучения 1 раз в сутки; показатель 2-летней общей выживаемости в этих группах – 56 против 51% соответственно. Вследствие осложнений, связанных с лечением, умерли 11 пациентов, из них 8 – в группе традиционного фракционирования доз. Таким образом, ЛТ дважды в сутки в дозе 1,5 Гр по-прежнему можно считать стандартом химиолучевой терапии больных с МКРЛ ранних стадий, хотя допустимы обе стратегии.

### Литература

1. Gensheimer M.F., Loo B.W. Optimal Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017 Apr; 18 (4): 21.
2. Gronberg B.H., Halvorsen T.O., Flotten O. et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2016 May; 55 (5): 591-7.
3. Faivre-Finn C., Snee M., Ashcroft L. et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomized, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug 18 (8): 1116-1125.

Підготувала Катерина Котенко



# От хронической иммунной тромбоцитопении к тяжелой апластической анемии: последние представления об эволюции элтромбопага

**Тромбопоэтин (ТПО) является наиболее сильным стимулятором тромбопоэза. Терапия экзогенным ТПО имеет ограничения в связи с образованием антител, перекрестно реагирующих с эндогенным ТПО. Элтромбогаг – это активная при пероральном введении небольшая непептидная молекула, которая взаимодействует с трансмембранной частью MPL рецептора ТПО. При тяжелой апластической анемии (ТАА), рефрактерной к иммуносупрессии антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином, монотерапия элтромбопагом приводила к общему ответу в 40-70% случаев. В рамках текущих исследований изучается использование элтромбопага в первой линии в сочетании с АТГ при ТАА.**

Первоначально исследования элтромбопага были сосредоточены на иммунной тромбоцитопении, которая связана как с повышенным разрушением, так и с уменьшением производства тромбоцитов (табл.). Было выявлено, что элтромбогаг в дозе 25-75 мг/день высокоэффективен в повышении количества тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении у пациентов с субоптимальным ответом на иммуносупрессию и спленэктомии. Успешность этой терапевтической опции привела к исследованию элтромбопага при других тромбоцитопенических расстройствах.

Тромбопоэтин – это физиологически наиболее мощная молекула, регулирующая мегакариопоэз и тромбопоэз. Вырабатывается ТПО главным образом печенью, первоначально в виде белка-предшественника, состоящего из 353 аминокислот, с молекулярной массой 36 кДа. Затем аминокислоты из него удаляются, и он подвергается гликозилированию, в результате чего образуется гликопептид молекулярной массой 95 кДа. Он быстро адсорбируется в кровеносном русле и связывается с тромбоцитами, так что количество тромбоцитов образует «контур обратной связи», контролирующей концентрацию ТПО. В дополнение к этой

простой ауторегуляции на печеночную продукцию ТПО также влияют цитокины. Наиболее значимым из них является IL-6, который продуцируется при многих воспалительных процессах и стимулирует образование печеночного ТПО, что объясняет тромбоцитоз при воспалительных процессах. Стромальные клетки костного мозга служат еще одним источником ТПО.

## Терапевтический эффект ТПО

В ранних терапевтических исследованиях ТПО использовались 2 препарата: рекомбинантный человеческий ТПО (рч-ТПО) и пегилированный рекомбинантный человеческий фактор роста и развития мегакариоцитов (Пег-рчФРМ). У онкологических больных, получавших химиотерапию, лечение внутривенным рч-ТПО уже на 5-е сутки приводило к увеличению количества тромбоцитов, которое достигало максимума в течение 10-14 дней, тем самым ускоряя восстановление количества тромбоцитов и уменьшая потребность в их трансфузии. С другой стороны, у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и индукционную химиотерапию при остром лейкозе, использование рч-ТПО и Пег-рчФРМ

не способствовало улучшению приживления или восстановлению количества тромбоцитов. Эти результаты показали, что интенсивность химиотерапии и, следовательно, количество остаточных ГСК могут влиять на эффективность терапии ТПО. Однако исследование, в котором Пег-рчФРМ вводили здоровым донорам с целью улучшения сбора тромбоцитов, показало, что у 2,5% из них развилась тромбоцитопения из-за образования антител к рекомбинантному лекарственному средству, которое перекрестно реагирует с эндогенным ТПО.

## Элтромбогаг

**Элтромбогаг связывается с трансмембранным и юкстамембранным доменом MPL, приводя к активации нижерасположенных путей JAK/STAT и MAPK. Поскольку элтромбогаг и ТПО имеют различные сайты связывания, они демонстрируют взаимодополняющие эффекты.**

Элтромбогаг быстро всасывается после перорального приема; максимальная концентрация в плазме крови достигается

через 2-6 ч. Данный препарат не следует принимать в течение 4 ч после потребления пищи, богатой поливалентными катионами, которые хелатируют элтромбогаг и уменьшают его всасывание. Элтромбогаг в основном метаболизируется в печени системой цитохрома P450, период полувыведения препарата из плазмы составляет от 21 до 32 ч. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени требуется коррекция дозы. У пациентов азиатской расы плазменный клиренс элтромбопага снижен на 33-52%, вероятно, из-за полиморфизма аллелей цитохрома P450. Таким образом, начальная доза элтромбопага для пациентов азиатской расы должна быть примерно в 2 раза ниже рекомендованной для других групп населения.

## Элтромбогаг при рефрактерной апластической анемии

Апластическая анемия (АА) – редкое заболевание, которое характеризуется панцитопенией с гипоцеллюлярным костным мозгом без признаков аномальной клеточной инфильтрации или фиброза костного мозга. Тяжелая АА определяется как уменьшение клеточности костного мозга <25% (или 25-50% при уровне остаточных гемопоэтических клеток <30%) при наличии по меньшей мере 2 любых из перечисленных критериев: абсолютное количество нейтрофилов <0,5×10<sup>9</sup>/л, количество тромбоцитов <20×10<sup>9</sup>/л и количество ретикулоцитов <20×10<sup>9</sup>/л.

Считается, что АА обусловлена иммунной атакой на гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами. У более молодых пациентов с ТАА эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимого родственного донора достигает 90%.

Альтернативным стандартом лечения в настоящее время являются антитимоцитарные глобулины лошади (АТГ) в сочетании с циклоспорином. После первой линии терапии лошадиными АТГ и циклоспорином рецидив возникает в 30-40% случаев.

**При рецидивирующей или рефрактерной АА только около 30-35% пациентов реагируют на второй курс с альтернативным источником АТГ (АТГ кролика) в сочетании с циклоспорином. Таким образом, значительная часть пациентов с ТАА остается резистентной к терапии, что приводит к зависимости от гемотрансфузий и другим осложнениям панцитопении.**

Протоонкоген *MPL* экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках. Таким образом, пролиферация гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников происходит в ответ на воздействие ТПО и других цитокинов. Эти наблюдения привели к применению агониста ТПО в случае ТАА. Элтромбогаг, будучи молекулой небольшого размера, более эффективно, чем эндогенный ТПО, проникает в костный мозг. Данный препарат вводится парентерально, что делает возможным длительное применение.

Таблица. Результаты исследований эффективности элтромбопага при иммунной тромбоцитопении и апластической анемии

Исследование	Результаты	Ссылка
<b>Иммунная тромбоцитопения</b>		
118 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1. В первой группе суточная доза элтромбопага составляла 30 мг, во второй – 50 мг, а в третьей – 75 мг	Уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ на 43-й день отмечался в 28, 70 и 81% случаев на фоне терапии элтромбопагом, тогда как в группе плацебо – всего в 11% случаев	Bussel et al. (2007)
110 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема элтромбопага в дозе 50 мг/сут (n=73) или плацебо (n=37)	У пациентов, получавших элтромбогаг, тромбоцитарный ответ ( $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ) был достигнут в 59% случаев, тогда как в группе пациентов, получавших плацебо, – в 16% (p<0,001)	Bussel et al. (2009)
197 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема элтромбопага (n=135) или плацебо (n=62)	На фоне терапии элтромбопагом чаще наблюдалось увеличение количества тромбоцитов до уровня $40-400 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 8,20; 95% ДИ 3,59-18,73; p<0,001) и более длительная продолжительность эффекта (9,5 против 2,2 недели)	Cheng et al. (2011)
302 пациента непрерывно получали элтромбогаг	При медиане воздействия 2,4 года у 86% пациентов уровень тромбоцитов составил $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Bussel et al. (2016)
Исследование фазы II (РЕПТ): 67 пациентов в возрасте 1-17 лет были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема элтромбопага (n=45) или плацебо (n=22) в течение 7 недель	С 1-6-й недели уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ был отмечен у 62% пациентов, получавших элтромбогаг, и 32% пациентов, получавших плацебо (ОР 4,31; 95% ДИ 1,39-13,34; p=0,011)	Bussel et al. (2015)
Исследование III фазы (РЕПТ2): 92 пациента в возрасте 1-17 лет рандомизированы в соотношении 2:1 для приема элтромбопага (n=63) или плацебо (n=29) в течение 13 недель	У 40% пациентов, получавших элтромбогаг, и 3%, получавших плацебо, был достигнут тромбоцитарный ответ $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ во второй половине периода наблюдения (ОР 18,0; 95% ДИ 2,3-140,9; p=0,0004)	Bussel et al. (2015)
<b>Острый миелоидный лейкоз</b>		
98 пациентов с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом с уровнем тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ были рандомизированы в соотношении 2:1, в первой группе пациенты получали элтромбогаг в дозе 50 мг/сут (n=64), во второй – плацебо (n=34), начальная доза 50 мг/сут с увеличением до 300 мг/сут	В группе элтромбопага отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению кровотечений по сравнению с группой плацебо ( $\geq 3$ -й класс) (16 против 26%), уменьшению необходимости в трансфузии тромбоцитов (38 против 21%), уменьшению потребности в трансфузии эритроцитов (20 против 6%) и увеличению медианы выживаемости (27,0 против 15,7 недели)	Platzbecker et al. (2015)
<b>Тяжелая апластическая анемия</b>		
25 пациентов с ТАА, рефрактерной к терапии, получали элтромбогаг в стартовой дозе 50 мг/сут с дальнейшим увеличением дозы максимально до 150 мг/сут	11 пациентов (44%) отвечали критериям первичного ответа с улучшением по крайней мере в одной клеточной линии в течение 12 недель	Olnes et al. (2012)
10 пациентов с ТАА, рефрактерной к терапии, получали элтромбогаг в стартовой дозе 100 мг/сут с дальнейшим увеличением дозы максимально до 300 мг/сут	7 пациентов (70%) достигли ответа по крайней мере в одной клеточной линии	Gill et al. (2016)

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал, ТАА – тяжелая апластическая анемия.



В исследовании II фазы, проведенном Национальным институтом здоровья США, 25 пациентов с ТАА, у которых один или несколько курсов АТГ и циклоспорином были неэффективны, принимали элтромбопаг в начальной дозе 50 мг/день с увеличением на 25 мг каждые 2 недели до достижения максимальной дозы 150 мг 1 р/день. Первичные конечные точки включали гематологический ответ и токсический эффект через 12 недель. Ответ со стороны тромбоцитов определялся как увеличение на  $20 \times 10^9$ /л по сравнению с исходным уровнем или независимость от трансфузий тромбоцитов на протяжении >8 недель. Эритроидный ответ определялся как повышение гемоглобина на >1,5 г/дл у пациентов с исходным уровнем <9 г/дл или снижение переливания на  $\geq 4$  единицы эритроцитарной массы в последующие 8 недель. Ответ нейтрофилов определялся как увеличение абсолютного количества нейтрофилов на  $0,5 \times 10^9$ /л или в 2 раза от исходного уровня, если он составлял < $0,5 \times 10^9$ /л. Пациенты, ответившие на терапию в течение первых 12 недель, продолжали получать элтромбопаг еще 4 недели. Если ответ был стабильным, пациенты принимали элтромбопаг до тех пор, пока ответ сохранялся.

Все пациенты, кроме одного, получали максимальную дозу 150 мг/день. В общей сложности на 12-й неделе 11 пациентов (44%) достигли гематологического ответа по крайней мере со стороны 1 из 3 линий. В целом у 9 пациентов был отмечен ответ со стороны тромбоцитов (сопутствующий нейтрофильный ответ, n=2; сопутствующий эритроцитарный ответ, n=2), а у 2 пациентов наблюдался ответ со стороны нейтрофилов. Семь пациентов продолжали получать элтромбопаг (150 мг/день); средняя продолжительность терапии 16 мес (8-32 мес). Обследование костного мозга у пациентов с ответом показало нормализацию 3 клеточных линий гематопоза без увеличения фиброза. Эти данные говорят о том, что элтромбопаг способен индуцировать мультилинейный гематологический ответ у пациентов с ТАА.

Исходя из полученных результатов, исследование было расширено за счет включения еще 18 больных. В этой обновленной когорте с участием 43 пациентов частота общего ответа составила 40% (17/43) в течение 3-4 мес, учитывая ответ со стороны 2 и 3 клеточных линий. Важным наблюдением было то, что у пациентов с ответом со стороны 1 или 2 клеточных линий в течение 12 недель продолжение терапии элтромбопагом могло в конечном итоге привести к ответу во всех 3 клеточных линиях. Из 17 больных, у которых наблюдался стабильный ответ, 5 пациентов с практически нормальными показателями крови прекратили прием элтромбопага, медиана продолжительности лечения составила 28,5 мес (9-37). При медиане наблюдения 13 мес (1-15) у этих пациентов был сохранен стабильный гематологический ответ без дальнейшего лечения элтромбопагом.

В другом ретроспективном анализе у 10 (8 китайской и 2 португальской национальности) пациентов с АА/ТАА, которые ранее получили несколько курсов терапии, лечение элтромбопагом привело к более высокой частоте общего ответа — 70%, при этом 30% больных достигли ответа во всех 3 клеточных линиях. В частности, эти пациенты получали элтромбопаг в максимальных дозах 50-300 мг/день. Из-за более низкого клиренса элтромбопага у лиц монголоидной расы максимальное воздействие элтромбопага у китайских пациентов было эквивалентно дозе 67-450 мг/день для пациентов европеоидной расы. Из 3 случаев ответа 3 клеточных линий 2 имели место у китайских пациентов, получавших элтромбопаг при максимальной дозе 150 мг/день и 300 мг/день (эквивалентные дозы белого пациента — 200-225 мг/день и 400-450 мг/день),

и 1 из них имел место у португальского пациента, получавшего максимальную дозу 200 мг/день. Еще 1 португальский пациент, получивший максимальную дозу 150 мг/день, достиг ответа в 2 клеточных линиях. С другой стороны, 2 китайских пациента, максимальная доза для которых составляла 50-75 мг/день, получили только тромбоцитарный ответ. Поэтому гематологический ответ, как представляется, зависит от дозы. Применение элтромбопага >150 мг/день и до эквивалентной дозы 450 мг/день у пациентов европеоидной расы было возможно без неприемлемой токсичности.

Результаты этих исследований четко показали, что монотерапия элтромбопагом стимулирует гемопоэз всех 3 клеточных линий при АА и ТАА. В исследованиях, проведенных Национальным институтом рака США (NCI), эскалация дозы была прекращена на уровне 150 мг 1 раз в день. Биологическое обоснование этого ограничения дозы неясно. В китайском исследовании использовались повышенные дозы элтромбопага, что, по-видимому, привело к более высокой общей частоте ответа. Поэтому требуются дополнительные исследования, чтобы определить, могут ли пациенты, не реагирующие на низкие дозы элтромбопага, отвечать на высокие дозы. Вместе с тем эти результаты проложили дорогу к исследованию элтромбопага в первой линии терапии.

#### Применение элтромбопага в первой линии терапии

В исследовании II фазы 88 пациентов с впервые выявленной ТАА на фоне терапии АТГ лошади и циклоспорином принимали дополнительно элтромбопаг в дозе 150 мг/день. Пациенты были разделены на 3 когорты в соответствии с приемом элтромбопага: когорта 1 (3-я неделя — 6 мес), когорта 2 (3-я неделя — 3 мес), когорта 3 (первый день — 6 мес). Первичной конечной точкой был полный ответ через 6 мес. Общий и полный ответы в 3 когортах в течение 6 мес составляли соответственно 80/33% (когорта 1), 87/36% (когорта 2) и 92/54% (когорта 3). Эти результаты были выше, чем в группе исторического контроля, принимавшей АТГ лошади и циклоспорин.

Для ответивших на лечение медиана независимости от трансфузии составляла 32 дня для трансфузии тромбоцитов и 42 дня для трансфузии эритроцитов. Серийная биопсия костного мозга показала улучшение клеточности в 80% случаев без увеличения фиброза. Количество клеток CD34+ костного мозга также значительно увеличилось (в среднем через 3 мес в 1-й когорте увеличение отмечено в 17 раз, во 2-й — в 4 раза;  $p < 0,001$ ). В целом 12 пациентов перенесли ТГСК из-за рецидива, рефрактерности или миелодиспластического синдрома. Эти данные показали, что элтромбопаг в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией может сохранить и увеличить количество остаточных ГСК, а также повысить скорость и качество восстановления гемопоэза. Эффективность элтромбопага зависит от количества остаточных ГСК, при этом подразумевается, что он должен использоваться на ранней стадии лечения пациентов с АА и ТАА.

**Таким образом, роль элтромбопага в лечении больных АА возрастает. Эффективность элтромбопага в сочетании с редуцированной иммуносупрессивной терапией циклоспорином при ТАА или в монотерапии при АА требует дальнейшего изучения.**

Статья печатается в сокращении.

Gill H., Wong R.S.M., Kwong Y.-L. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag, 2017.

Перевела с англ. Екатерина Марушко

## НОВОСТИ

# ESMO – 2017:

## При использовании селективной внутренней радиотерапии на выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком влияет не мутация KRAS, а расположение первичной опухоли

В целом добавление селективной внутренней радиотерапии (SIRT) к химиотерапии (ХТ) в режиме FOLFOX в комбинации с ингибитором ангиогенеза или без такового не влияло на общую выживаемость (ОВ) или выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и неоперабельными метастазами в печени.

Несмотря на то что масштабный анализ данных не выявил ожидаемого увеличения выживаемости в случае применения SIRT в сочетании со стандартной ХТ у пациентов с мКРР и неоперабельным метастазированием в печень, наблюдалось непредвиденное улучшение выживаемости у пациентов с первичной опухолью в правой половине толстой кишки.

Методика SIRT подразумевает введение меченых микросфер иттрия-90 в систему кровоснабжения опухолей печени для доставки больших, но безопасных доз облучения. Предпосылкой к ее применению было то, что SIRT может обеспечить контроль над метастазами в печени и, соответственно, привести к улучшению ОВ пациентов с мКРР.

Эта методика была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2002 г. для применения у пациентов с мКРР, рефрактерных к ХТ.

Harpreet Wasan, руководитель программы клинических исследований желудочно-кишечного тракта в больнице им. Хаммерсмита (г. Лондон, Великобритания), совместно с коллегами из Австралии провел анализ трех аналогичных проспективных рандомизированных исследований.

В этих исследованиях оценивалась эффективность SIRT в первой линии терапии в комбинации с ХТ в режиме FOLFOX (с ингибитором ангиогенеза или без такового) среди 1103 пациентов с мКРР и неоперабельными метастазами в печени, ранее не получавших ХТ.

Пациенты были рандомизированы для получения стандартной ХТ на основе оксалиплатина с ингибитором ангиогенеза или без такового (контрольная группа, n=549) или в том же режиме, но в комбинации с SIRT (группа исследования, n=554). Пациенты с асцитом, циррозом или портальной гипертензией были исключены из исследования.

Первичной конечной точкой всех исследований была ОВ, в обновленном анализе было проанализировано влияние мутации KRAS и происхождения опухоли на ОВ.

При медиане наблюдения 43,3 мес ОВ для всей популяции пациентов была одинаковой — как в контрольной группе, так и в группе SIRT; не было обнаружено также различий в показателях ВБП между группами. Однако частота объективного ответа была выше в группе SIRT (72,2 против 63,0% соответственно,  $p=0,001$ ).

Анализ показал, что у 182 (16,5%) пациентов присутствует мутация KRAS, у 279 (25,3%) — диккий тип этого гена, а у 642 (58,2%) в настоящее время статус не известен.

Между группами пациентов с мутацией или диким типом гена KRAS не было различий в показателях ОВ. Пациенты с неустановленным мутационным статусом также не имели различий по ОВ в группах лечения.

В целом ОВ в обеих группах была ниже у пациентов с мутацией KRAS, чем у пациентов с геном дикого типа или неустановленным мутационным статусом. Медиана ОВ в группе контроля и группе SIRT у пациентов с мутацией KRAS составила 19,1 и 18,7 мес, с геном KRAS дикого типа — 28,3 и 24,2 мес, а с неустановленным мутационным статусом — 23,1 и 22,6 мес соответственно.

В то же время анализ результатов этих подгрупп показал, что у пациентов с первичной опухолью, расположенной с правой стороны, ОВ была значительно выше в группе SIRT по сравнению с контрольной группой — 22,0 и 17,1 мес, однако не наблюдалось существенной разницы в показателях ОВ между пациентами с первичными опухолями, расположенными слева, и участниками контрольной группы — 24,6 и 26,6 мес соответственно.

В когорте исследований SIRFLOX и FOXFIRE Global добавление SIRT к ХТ в первой линии терапии ретроспективно связано со статистически и клинически значимым увеличением ОВ для пациентов, опухоли которых первично расположены с правой, а не с левой стороны. При этом статус мутации KRAS не влиял на показатель ОВ. Эти результаты свидетельствуют о том, что не статус KRAS, а первичная локализация опухоли может служить прогностическим фактором потенциального эффекта SIRT. Однако SIRT в первой линии терапии на сегодняшний день не может быть рекомендована.

Перевела с англ. Екатерина Марушко



# Маркеры гиперкоагуляции у пациентов с онкологическими заболеваниями



А.А. Мельник

**Взаимосвязь между венозными тромбозами и онкологическими заболеваниями известна еще с XIX века, когда французский врач Armand Trousseau в 1865 г. в одной из своих лекций описал случай мигрирующего тромбофлебита и злокачественной опухоли [1]. Хотя работа А. Trousseau касалась венозного тромбоза у пациентов с раком желудка, тем не менее сегодня термин «синдром Труссо» используется для обозначения любого типа проявлений тромбоэмболического синдрома у онкологических больных (артериальный и венозный тромбоз, небактериальный тромботический эндокардит, тромботическая микроангиопатия, венозная окклюзия и др.).**

У пациентов с раком могут иметь место различные типы расстройств системы гемостаза, что в свою очередь ухудшает прогноз и повышает уровень смертности. Онкопатология связана с 4-7-кратным увеличением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Однако даже без проявления тромбоза у большинства больных раком наблюдаются изменения в системе гемостаза, обнаруживаемые с помощью лабораторных тестов, которые показывают разную степень активации коагуляционного процесса и характеризуются гиперкоагуляционным состоянием [2]. Нарушение баланса между свертывающей и противосвертывающей системами у онкологических пациентов способствует развитию тромботических осложнений. Отличительные черты онкологической патологии – наличие распространенных форм рака и тяжелая сопутствующая патология, проявляющаяся в развитии ВТЭ. Наиболее часто тромботические осложнения развиваются при опухолях яичника, поджелудочной железы, желудка, легкого, прямой и толстой кишок, грудной железы и могут носить самый разный характер (тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, подключичных вен, верхней полой вены и др.). В настоящее время установлено, что тромбоэмболические осложнения являются второй причиной смерти у больных злокачественными новообразованиями. Основную роль в патогенезе разнообразных тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и применяемыми методами лечения (хирургическое вмешательство, радио-, химио- и гормональная терапия).

## Патогенез опухоль-ассоциированного тромбоза

Патогенез опухоль-ассоциированной гиперкоагуляции является комплексным и мультифакторным. Очень важным обстоятельством служит то, что опухолевые клетки обладают способностью активировать гемостатическую систему хозяина. Этот феномен обуславливают те же онкогены, которые отвечают за клеточную неопластическую трансформацию. Опухолевые клетки активируют систему гемостаза различными способами. В этом процессе опухолевая ткань способна экспрессировать прокоагулянтные белки, такие как тканевой фактор (TF), цистеиновая протеиназа (CP), фактор VII, прокоагулянтные микрочастицы (MP), воспалительные цитокины, проангиогенные факторы, продуцировать адгезивные молекулы, связывающие тромбоциты, эндотелиальные клетки и лейкоциты путем выделения растворимых факторов или путем прямого адгезивного контакта [3, 4] (рис. 1).

## Протромботические механизмы опухоли

Факторы, усиливающие тромбогенность новообразований, являются сложными и отражают взаимодействие различных механизмов, которые могут быть суммированы на основе классической триады Вирхова: повреждение эндотелия сосуда, гиперкоагуляция и нарушения движения крови (стаз крови).

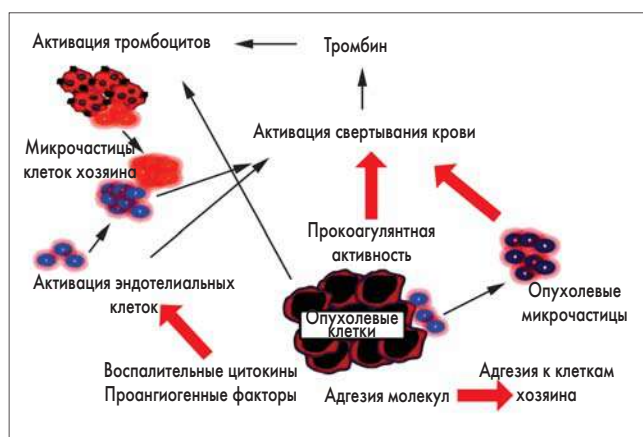


Рис. 1. Активация системы гемостаза опухолевыми клетками

## Изменение факторов системы гемостаза при раке

Опухолевые клетки обладают способностью качественно и количественно модифицировать плазматические и клеточные компоненты системы гемостаза либо непосредственно оказывая влияние на синтез и секрецию прокоагулянтных субстанций, либо опосредованно, через внутриклеточные цитокин-медиаторные механизмы.

## I. Синтез и секреция прокоагулянтных субстанций

**Тканевой фактор** – клеточный прокоагулянт и основной инициатор коагуляции. TF представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 263 аминокислотных остатков. В физиологических условиях прокоагулянтная активная форма TF не определяется в циркуляции крови и на поверхности интактного эндотелия [5]. Сверхэкспрессия TF считается отличительной чертой злокачественного фенотипа, что было показано при описании свойств тромбопластина лейкоэмических клеток [6], в супернатанте образцов пациентов с промиелоцитарным лейкозом [7], на поверхности микрочастиц [8]. Индуцируя провоспалительный ответ путем синтеза и секреции опухолевых цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли (TNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), злокачественные клетки активируют экспрессию TF на поверхности моноцитов/макрофагов и эндотелия [9]. Степень тканевой экспрессии TF в первичной опухоли коррелирует с уровнем циркулирующего антигена [10]. Сверхэкспрессия TF имеет специфическую биологическую роль и выступает посредником при росте опухоли и метастазов [11].

**Цистеиновая протеиназа (раковый прокоагулянт)** – это эндопептидаза (м.м. 68 кДа, 674 аминокислотных остатка), субстратом которой является фактор X. CP обладает способностью напрямую активировать фактор X без включения фактора XII и протеолитически расщеплять молекулу на нескольких участках [12]. У пациентов в полной ремиссии, а также в экстрактах из нормальных тканей CP не обнаружена. Экспрессия CP при острой промиелоцитарной лейкемии ингибируется транс-ретиноевой кислотой. Это подтверждает гипотезу о том, что недифференцированные клетки экспрессируют CP, а после восстановления дифференцировки ее экспрессия подавляется [13]. Уровень CP определяют с использованием иммуоферментного анализа. Он значительно повышен у 85% больных со злокачественными опухолями (наиболее активно CP экспрессируется при остром промиелоцитарном лейкозе).

**Фактор VII** является кофактором TF, который необходим для его прокоагулянтной активности. Эндогенный синтез фактора VII из внепеченочных опухолевых клеток способен активировать коагуляцию через фактор Xa посредством проинвазивных сигнальных путей [14]. Протеолитически активный фактор VII в комбинации с TF индуцирует антиапоптозный эффект.

**Протромбин/тромбин** – ключевой протеолитический фермент коагуляции. Он продуцируется различными типами опухоли и проявляет плейотропные биологические эффекты в процессах ангиогенеза и пролиферации

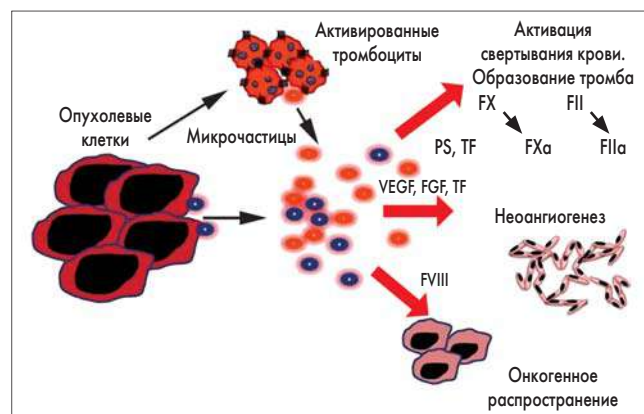


Рис. 2. Продуцирование микрочастиц опухолевыми клетками и их активация при раке

опухоли [15]. У пациентов с низкодифференцированной карциномой фактор II вызывает внутрисосудистую коагуляцию, увеличивает адгезию тромбоцитов *in vitro* и образование метастазов *in vivo* [16].

**Фактор VIII / фактор фон Виллебранда.** Различные виды рака связаны с повышенными уровнями фактора фон Виллебранда и фактора VIII вследствие вызванного опухолью провоспалительного цитокинового ответа (IL-6, TNF) [17, 18].

**Фактор V** является кофактором X. При экспрессии фактора V рецептор, активирующий опухолевые клетки, функционально участвует в катализе протромбиназного комплекса. Увеличение коагуляционной активности у пациентов с раком грудной железы коррелирует с присутствием единичного нуклеотидного полиморфизма в гене фактора V и увеличивает тромботический риск [19, 20].

**Фактор XIII** – фибринстабилизирующий фактор. Опухолевые клетки рака грудной железы имеют активность, подобную таковой у фактора XIII. Катализ поперечно сшитого фибрина и его отложенный потенцирует рост опухоли и метастазы [21]. При использовании электронной микроскопии фибриногена/фибрина было показано, что фибрин является интегральным компонентом исследуемых опухолей. Отложение фибрина потенцирует метастатическую эмболию, которая улавливает циркулирующие опухолевые клетки в сосудистом слое и способствует адгезии к эндотелию. Уровни фибриногена плазмы значительно увеличены у пациентов с множественной миеломой и раком грудной железы [22, 23].

**Прокоагулянтные микрочастицы** – это субмикронные внеклеточные везикулы. Их прокоагулянтная способность определяется экспрессией отрицательно заряженного фосфатидилсерина (PS) и функционально активным TF [24]. Опухолевые клетки активно выделяют MP и способствуют их образованию тромбоцитами. Экспрессия TF и PS на поверхности тромбоцитов и опухолевых MP приводит к активации свертывания крови и образованию тромбов. Повышенное содержание проангиогенных факторов тромбоцит-опухолевых MP (VEGF, фактор роста фибробластов – FGF – и тромбоцитарный фактор роста – PDGF) делает эти соединения важными медиаторами процесса неопластической активности (рис. 2). Увеличение MP-ассоциированной прокоагулянтной активности было определено у пациентов с миелолифолиеративными новообразованиями. При внутриклеточном изменении MP опухолевые клетки переносят онкогенный сигнал и усиливают ангиогенный фенотип.

**Гепараназа-эндоглокуронидаза** – фермент, который расщепляет гепарансульфат. Обнаружена сверхэкспрессия почти во всех известных злокачественных новообразованиях. Опухолевые клетки секретируют гепараназу, которая индуцирует экспрессию TF, активирует фактор X и инактивирует ингибитор TF [25].

## II. Механизм супрессии природных антикоагулянтов

**Протеин С** в присутствии тромбина инактивирует факторы Va и VIIIa. Протеин С выполняет цитозащитную и антиметастатическую функции независимо от коагуляции. Связь между увеличением частоты тромботических событий и приобретенной резистентностью к протеину С, не связанной с фактором Лейдена, наблюдалась при множественной миеломе и колоректальном раке.

**Протеин S** – кофактор протеина С, активность которого может быть ингибирована циркулирующими парапротеинами.

**Антитромбин III** – основной плазменный белковый фактор, который инактивирует факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, калликреин, плазмин. У пациентов со злокачественными заболеваниями наблюдается снижение уровня антитромбина III.

**Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)** – основной ингибитор комплекса TF: VIIa. Сверхэкспрессия гепараназы индуцирует увеличение функционально неактивного TFPI в плазме.



### III. Фибринолиз

**Фибрин.** У онкологических больных отложение фибрина вокруг опухолевых клеток является основным фактором развития венозных тромбозов, что связано с опухолевым ростом и метастазированием. Локальное отложение фибрина образует матрицу для роста опухоли и ангиогенеза. Фибрин представляет собой каркас для опухолевого роста, защищает опухолевые клетки от естественных клеток-киллеров и участвует в ангиогенезе. Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности все белки, необходимые для регуляции фибринолитических путей. Дeregуляция в генерации нормальной фибринолитической активности наблюдалась у пациентов с солидными опухолями.

**Д-димер.** Среди лабораторных методов диагностики венозной тромбозии наиболее важным является исследование Д-димера (чувствительность 90%). Высокий уровень Д-димера выявляется у большей части больных с опухолевыми заболеваниями.

**Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)** – важный регулятор активности плазминогена. Сверхэкспрессия PAI-1 наблюдается при различных типах опухолей.

**Ингибитор фибринолиза, активированный тромбином (TAFI)**, блокирует связывание плазминогена с фибрином. Имеются данные о повышении уровня TAFI у пациентов с раком и тромбозом.

**Протеиназный ингибитор фибринолиза ( $\alpha$ 2-антиплазмин,  $\alpha$ 2-макроглобулин)** секретируется в опухолевую среду (в высоких дозах) при раке с увеличением риска венозного тромбоза. Иммуногистохимическое исследование показало экспрессию ингибитора фибринолиза только в раковых клетках, что объясняет отсутствие фибринолитической активности в некоторых опухолях.

### IV. Активация эндотелия

Кровеносные сосуды и эндотелиальные клетки играют важную роль в контроле процессов гемостаза, тромбоза и воспаления. Эндотелиальная тромборегуляция осуществляется путем селективной экспрессии медиаторов (молекул клеточной адгезии) в ответ на специфичность агонистов. Синтезированные медиаторы участвуют во всех фазах гемостаза и регулируют сосудистую реактивность. Интактный эндотелий является антикоагулянтом и обладает профибринолитическими свойствами в физиологических условиях. С точки зрения триады Вирхова эндотелий теряет свои тромборезистентные свойства при повреждении, например при повреждении стенки сосуда, механическом или химическом повреждении, воспалении. Злокачественный процесс вызывает deregулирование эндотелиального гомеостаза, который можно более точно определить как активацию, а не повреждение, поскольку эндотелиальные клетки сохраняют свои функциональные свойства при отсутствии нарушения целостности ткани. Факторы активации эндотелия при злокачественном процессе включают в себя дисфункцию эндотелия (сверхэкспрессия адгезивных молекул), потерю антикоагулянтных и приобретение прокоагулянтных свойств, переключение на проангиогенный фенотип.

**Сверхэкспрессия адгезивных молекул.** Эндотелиальная экспрессия селектинов и лигандов из суперсемейства иммуноглобулинов увеличивается под влиянием опухолевых индуцированных цитокинов и клеточных взаимодействий. Опухоль-ассоциированные макрофаги выделяют TNF, IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , которые увеличивают экспрессию адгезивных молекул через активацию *de novo* синтеза mPNC. Увеличение экспрессии адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина посредством NF- $\kappa$ B

активации было обнаружено при совместном культивировании эндотелиальных и опухолевых клеток.

**Тромбомодулин (TM)** – важный эндотелиальный клеточный рецептор тромбина, который действует как прямой антикоагулянт. Связывание TM с тромбином активирует протеин C и инактивирует протеолитическое расщепление прокоагулянтных субстратов. Циркулирующие опухолевые цитокины уменьшают уровень TM, что приводит к расщеплению его молекулы и увеличивает эндотелиальную экспрессию. Существует обратная связь между экспрессией TM и клеточной пролиферацией *in vivo*. Сниженная регуляция при отсутствии экспрессии TM обнаружена в метастатических очагах. Интерференция системы тромбомодулин – протеин C, которая возникает в результате снижения TM, приводит к развитию приобретенной резистентности к протеину C, что является одним из факторов, обуславливающих приобретение эндотелием прокоагулянтных свойств.

В ответ на стимулы из микроокружения опухоли антагонистическое deregулирование наблюдается в эндотелиальной экспрессии комплексов vWF/ADAMTS13, TF/TFPI, PAI-1/активаторы плазминогена. Цитокин-активированный эндотелий высвобождает высокомолекулярные комплексы фактора фон Виллебранда, которые являются гиперактивными для агрегации тромбоцитов, образования тромбов и адгезии, тогда как экспрессия ADAMTS13 подавляется. Локальная прокоагулянтная активность эндотелия дополнительно усиливается действием гепараназы, которая индуцирует экспрессию TF и одновременно расщепляет его ингибитор TFPI с поверхности эндотелиальных клеток. Различные механизмы микрососудистой дисфункции в сочетании с активацией коагуляции являются основным патогенетическим фактором в развитии тромботической микроангиопатии при злокачественных новообразованиях.

Некоторые важные компоненты системы гемостаза и их роль в биологии опухоли представлены в таблице.

**Тромбоциты.** Опухолевые клетки содержат различные мембранные рецепторы, которые могут непосредственно связываться с тромбоцитами и приводить к их активации. При использовании проточной и флуоресцентной микроскопии было обнаружено наличие тромбоцит-опухолевых клеточных агрегатов *in vitro* и *in vivo* [26] (рис. 3).

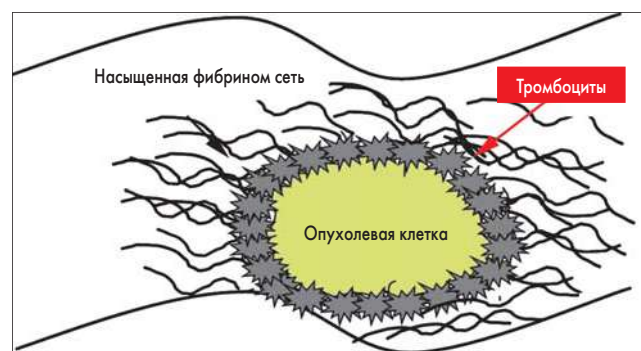


Рис. 3. Схематическое изображение взаимодействия тромбоцитов и опухолевых клеток

Рост опухоли зависит от ангиогенеза. В тромбоцитах хранятся различные факторы, регулирующие ангиогенез, такие как VEGF, FGF, эпидермальный, гепатитарный и инсулиноподобный факторы роста, ангиопоэтин, лизофосфатидная кислота, сфингозин-1-фосфат, лиганд CD40, желатиназа А, матричные металлопротеиназы, гепараназа. Было показано, что большинство из этих ангиогенных

агентов прямо или косвенно участвуют в ангиогенезе. Тромбоциты также содержат антиангиогенные агенты, к которым относятся ангиостатин, тромбоспондин-1, тромбоцитарный фактор 4, эндостатин, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ – TIMPs [27, 28].

**Тромбоцитоз.** Одной из основных причин развития опухолевого тромбоцитоза является увеличение продукции тканями хозяина и опухолью тромбоцитопоэтических цитокинов. Этот процесс опосредует синтез тромбопоэтина печенью, который усиливается в ответ на чрезмерную продукцию опухолью IL-6, увеличивая тем самым количество тромбоцитов, в свою очередь способствующих росту опухоли [29].

### Заключение

Онкологические пациенты имеют высокий риск тромботических осложнений, что связано с нарушением системы свертывания крови. У этих больных отмечаются повышенные уровни плазменных факторов коагуляции, таких как фибриноген (фактор I), факторы V, VIII, IX и X, и продуктов деградации фибрина/фибриногена, а также увеличение количества тромбоцитов (тромбоцитоз). При этом особый интерес представляет измерение конечных продуктов каскадных реакций, в том числе пептидов, высвобождающихся во время протеолитической активации системы коагуляции: фрагмент протромбина 1+2, пептид, активирующий протеин C, пептиды, активирующие факторы IX и X, фибринопептид А, тромбин-антитромбиновый комплекс, комплекс плазмин-антиплазмин и Д-димер. В исследованиях последних лет показано, что высокий уровень этих маркеров коррелирует с тяжестью заболевания и плохим прогнозом. При этом степень гиперкоагуляции может спрогнозировать риск смерти от рака. Поэтому нарушения в системе гемостаза у онкологических больных требуют проведения ранней лабораторной диагностики и комплексной коррекции на всех этапах лечения.

### Литература

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris / A. Trousseau. London: New Sydenham Society, 1872; 281-295.
2. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie*, 2012; 32(2): 115-125.
3. Magnus N., D'Asi E., Meehan B. et al. Oncogenes and the coagulation system-forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res*, 2014; 133(Suppl 2): S1-S9.
4. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*, 2013; 11(2): 223-233.
5. Chu A.J. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflamm*, 2011; 2011:367284.
6. Eiseemann G., Stefanini M. Thromboplastic activity of leukemic white cells. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954; 86(4):763-5.
7. Galnick H.R., Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 1973; 24(1): 89-99.
8. Shoji M., Hancock W.W., Abe K. et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Pathol*, 1998; 152(2): 399-411.
9. Contrino J., Hair G., Kreutzer D.L., Rickles F.R. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med*, 1996; 2(2): 209-15.
10. Rao L.V. Tissue factor as a tumor procoagulant. *Cancer Metastasis Rev*, 1992; 11(3-4): 249-66.
11. Rak J., Milsom C., May L. et al. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost*, 2006; 32(1): 54-70.
12. Gordon S.G., Mourad A.M. The site of activation of factor X by cancer procoagulant. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1991; 2(6): 735-9.
13. Falanga A., Consonni R., Marchetti M. et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*, 1998; 92(1): 143-51.
14. Koizume S., Jin M.S., Miyagi E. et al. Activation of cancer cell migration and invasion by ectopic synthesis of coagulation factor VII. *Cancer Res*, 2006; 66(19): 9453-60.
15. Nash G.F., Walsh D.C., Kakkar A.K. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol*, 2001; 2(10): 608-13.
16. Nierodzik M.L., Plotkin A., Kajumo F., Karpatkin S. Thrombin stimulates tumor-platelet adhesion in vitro and metastasis in vivo. *J Clin Invest*, 1991; 87(1): 229-36.
17. Zwicker J.I., Furie B.C., Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007; 62(2): 126-36.
18. Vormittag R., Simanek R., Ay C. et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; 29(12): 2176-81.
19. Van De Water L., Tracy P.B., Aronson D. et al. Tumor cell generation of thrombin via functional prothrombinase assembly. *Cancer Res*, 1985; 45(11 Pt 1): 5521-5.
20. Tinholt M., Viken M.K. Common genetic polymorphisms in the coagulation factors 5 and 10 genes are associated with risk of breast cancer and correlate with increased coagulation activity (121/3290F). Presented at the Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, MA, October 25, 2013.
21. Hettasch J.M., Bandarenko N., Burchette J.L. et al. Tissue transglutaminase expression in human breast cancer. *Lab Invest*, 1996; 75(5): 637-45.
22. Van Marion A.M., Auwerda J.J., Lisman T. et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leuk Res*, 2008; 32(7): 1078-84.
23. Kirwan C.C., McDowell G., McCollum C.N. et al. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*, 2008; 99(7): 1000-6.
24. Falanga A., Tartari C.J., Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res*, 2012; 129(Suppl. 1): S132-6.
25. Nadir Y., Brenner B. Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res*, 2014; 133(Suppl. 2): S90-4.
26. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*, 2005; 105: 178-185.
27. Italiano-Jr J.E., Richardson J.L., Patel-Hett S. et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*, 2008; 111: 1227-1233.
28. Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano-Jr J.E. et al. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol*, 2010; 85: 487-493.
29. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer // *N Engl J Med*, 2012; vol. 366: 610-618.

Таблица. Факторы системы гемостаза и их роль в биологии опухоли

Фактор	Функция в системе гемостаза	Роль в опухолевой биологии
Фактор I (фибриноген)	Образует гемостатический сгусток	Потенцирует образование метастатической эмболии и повышает выживаемость опухолевых клеток
Фактор II (протромбин/тромбин)	Превращает фибриноген в фибрин	Фактор роста, роль в ангиогенезе, опухолевой пролиферации и метастазировании
Фактор III (тканевой фактор)	Главный инициатор коагуляции	Вызывает проангиогенный и прометастатический эффекты, играет роль в инициации роста опухоли
Фактор VII	Кофактор TF	Поддерживает инвазию опухоли, ингибирование апоптоза
Фактор XIII	Стабилизирует фибрин	Потенцирует рост опухоли и метастазы
Цистеиновая протеиназа	Прямой активатор фактора X. Не обнаружена у здоровых пациентов	Подавляет экспрессию при бластной дифференцировке
Гепараназа	Расщепляет гепарансульфат	Локальная инвазия и метастазы
Протеин C	Антикоагулянтная функция осуществляется через инактивацию факторов Va и VIIIa	Активация протеина C связана с потерей цитопротективного и антиметастатического эффектов
Ингибитор пути тканевого фактора	Главный ингибитор комплекса TF: VIIa	Супрессирует ген опухоли
Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)	Регулирует активность плазминогена	Сверхэкспрессия обнаружена в различных типах опухоли
Тромбомодулин (TM)	Прямой антикоагулянт (связывание тромбина и активация протеина C)	TM экспрессия в раковых клетках
Система uPA/uPAR (урокиназный активатор плазминогена / высокоаффинный клеточный рецептор плазминогена)	Генерирует плазмин	Очаговый протеолиз, клеточная опухолевая инвазия и метастазирование



# ЗЕЛБОРАФ + КОТЕЛЛИК:

первая и единственная\* комбинация таргетных препаратов для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF-V600<sup>1, 2, 3</sup>

медiana ВБП - 13,8 мес.<sup>2</sup>

медiana ОВ - 28,5 мес.<sup>2</sup>

**61%**  
**пациентов**

были живы через  
2 года после  
начала терапии<sup>2</sup>



## Суточная доза<sup>1</sup>



### КОТЕЛЛИК (COTELLIC®)

**Склад:** діюча речовина: cobimetinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кобіметинібу 20 мг у формі кобіметинібу геміфумарату 22,20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Кобіметиніб є зворотним, селективним, алостеричним, пероральним інгібітором, який блокує шлях, опосередкований мітогенактивованою протеїнкіназою (МАРК), вибірково впливаючи на мітоген-активовану кіназу, регульовану позаклітинними сигналами MEK 1 і MEK 2, що призводить до пригнічення фосфорилування кінази, регульованої позааклітинними сигналами ERK 1 і ERK 2. Таким чином, кобіметиніб блокує проліферацію клітин, індуковану шляхом, опосередкованим МАРК, через пригнічення сигнального вузла MEK1/2. **Показання.** Препарат Котеллік показаний для застосування у комбінації з вемурафенібом для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до кобіметинібу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Жінки репродуктивного віку** Жінкам дітородного віку слід порадити застосовувати два ефективні методи контрацепції, наприклад, презервативи або інші бар'єрні методи (із сперміцидом, при наявності) під час лікування препаратом Котеллік і протягом щонайменше трьох місяців після припинення лікування. **Вагітність** Немає даних щодо застосування препарату Котеллік вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріолетальність і вроджені вади великих судин і черепа. Препарат Котеллік не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є вкрай необхідним, лише після ретельної оцінки користі для матері і ризику для плода. **Годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Фертильність** Немає даних щодо впливу кобіметинібу на фертильність людини. У тварин дослідження фертильності не проводились, однак спостерігався небажаний вплив на репродуктивні органи самиць. Клінічне значення цього впливу невідоме. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Котеллік у комбінації з вемурафенібом слід розпочинати і проводити під наглядом кваліфікованого лікаря, досвідченого у сфері призначення протипухлинних лікарських засобів. Перед початком цього лікування у пацієнтів слід підтвердити позитивний статус мутації BRAF V600 меланомою за допомогою валідованого тесту. **Дози.** Рекомендована доза препарату Котеллік становить 60 мг (3 таблетки по 20 мг) один раз на добу. Препарат Котеллік приймають протягом 28-денного курсу (від 22-го дня до 28-го дня – перерва у лікуванні). Кожен наступний курс лікування препаратом Котеллік слід розпочинати протягом 7 днів після перерви у лікуванні. **Побічні реакції.** У дослідженні G028141, найбільш поширеними побічними реакціями (>20%), які спостерігалися з більшою частотою в групі застосування препарату Котеллік у комбінації з вемурафенібом, були діарея, висипання, нудота, підвищення температури, реакція фоточутливості, підвищення рівня АЛТ, АСТ, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові і блювання. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Дата останнього перегляду: 21.06.2016р.

Інформація приведена в скороченому виді. Більш детальна інформація касательно препарату КОТЕЛЛИК (COTELLIC®) приведена в інструкції по використанню медичинського (утверджена приказом МЗ України № 610 от 21.06.2016). Перед використанням уважно ознайомтеся з інструкцією по використанню медичинського імунобіологічного препарату.

Сертифікат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/15199/01/01.

Інформація для професійної діяльності медичинських і фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичинських установ і лікарів.

ТОВ «Рош Україна»

Київ, 04070 Україна, вул. Сагайдачного, 33 3-4 поверх,

тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41

www.roche.ua

ukraine.medinfo@roche.com

\* - первый зарегистрированный в Украине

1 - инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик утверждена приказом

МЗ Украины № 610 от 21.06.2016

2 - Paolo A Ascierto et al "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma

(coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial" Lancet Oncol 2016; 17: 1248-60

3 - www.drz.com.ua

ВБП - выживаемость без прогрессии

ОВ - общая выживаемость





Т.М. Медіна, К.Д. Льюїс, США

# Еволюція таргетної терапії пацієнтів з меланомою: фокус на комбінацію вемурафенібу та кобіметинібу

Останніми десятиліттями захворюваність на меланому поширювалася, особливо у віковій групі людей старше 50 років. Хоча більшості пацієнтів хворобу діагностують на локалізованій стадії, коли можливе ефективне лікування шляхом хірургічної резекції, залишається багато пацієнтів, в яких дисемінована меланома наявна на момент встановлення діагнозу або розвивається після початкового лікування. Історично прогноз у пацієнтів з меланомою IV стадії був поганим, половина хворих вмирала протягом 8-10 міс після встановлення діагнозу. Проте наразі лікування метастатичної меланоми швидко еволюціонує, що дозволило збільшити виживаність. Значною мірою цього вдалося досягти завдяки більш чіткому розумінню патогенезу захворювання, зокрема, відкриттю того, що головним сигнальним шляхом розвитку меланоми є MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа).

## Сигнальний шлях MAPK при метастатичній меланомі

MAPK є комплексним сигнальним шляхом, в якому задіяні RAS (сімейство малих G-протеїнів) і три протеїнкінази (RAF, MEK, ERK). Онкогенна активація цього шляху може бути наслідком мутації будь-якого його компонента або промоторів. Зазвичай важливі медіатори MAPK стимулюються активацією RAS з подальшою низхідною взаємодією між серин-треоніновими кіназами, BRAF та CRAF. У клітинах з «диким» (тобто немутантним) геном BRAF BRAF-кіназа активується формуванням гомо- чи гетеродимерів з іншими ізоформами RAS, такими як ARAF та CRAF. У клітинах з мутантним BRAF BRAF-кіназа залишається постійно активованою у мономерному стані, при цьому активність кінази підвищується більше ніж у 400 разів. В умовах активації RAF відбувається взаємодія між низхідними кіназами MEK (MEK1 і MEK2); це ініціює фосфорилування MEK, що своєю чергою полегшує активує фосфорилування ERK і, відповідно, стимулює онкогенез. Активація ERK спричиняє ангиогенез, міграцію і проліферацію клітин, одночасно пригнічуючи апоптоз, що сприяє росту злоякісних клітин. У патогенезі меланоми цей сигнальний каскад відбувається найчастіше внаслідок активуючих мутацій BRAF, які наявні приблизно у 50% усіх меланом шкіри пізніх стадій. Найбільш поширеною мутацією BRAF є одноступеневий нуклеотидна мутація – заміна тиміну на аденін у позиції 1799 в активуючому сегменті домену кінази, що своєю чергою призводить до заміни глутамату на валін у кодоні 600 (V600E). Ця точкова мутація ідентифікується у 80% мутацій BRAF. Наступною за частотою мутацією є заміна двох нуклеотидів, гуаніну та тиміну, на аденін у позиціях 1798 та 1799 відповідно, що спричиняє заміну лізину на валін у кодоні 600 (V600K). Мутації у V600 підвищують активність кінази та зазвичай не супроводжуються іншими онкогенними мутаціями, зокрема мутаціями генів NRAS та KIT.

## Вемурафеніб

Після невдалої спроби пригнічення BRAF мультикіназним інгібітором сорафенібом був розроблений вемурафеніб – потужний інгібітор кіназ з високою специфічністю до АТФ-зв'язувального карману активованої мутантної BRAF-кінази, зокрема варіанту V600E. Вемурафеніб є першим селективним зворотним інгібітором BRAF-кінази V600. У дослідженні I фази (BRIM-1) на підставі фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та ефективності було встановлено, що максимальною дозою вемурафенібу, яка добре переноситься хворими, є доза 960 мг 2 р/добу. У подовженій фазі цього дослідження у 32 пацієнтів з мутаціями BRAF V600E вемурафеніб забезпечив безпрецедентну виживаність – 56%. У дослідженні II фази (BRIM-2) частота відповіді на препарат склала 56% (у тому числі 6% повної відповіді); медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 15,9 міс, медіана виживаності без прогресування (ВБП) – 6,7 міс.

В обох дослідженнях вемурафеніб мав подібний профіль безпеки. Найчастішими побічними ефектами були шкірна токсичність (фоточутливість, висип та ін.), артралгія, загальна слабкість, алопеція і безсимптомне підвищення трансаміназ. У дослідженні BRIM-2 45% учасників потребували зниження дози, 64% – тимчасового припинення лікування через побічні ефекти. Середня доза вемурафенібу становила 1740 мг/добу, що складає 91% від запланованої дози 1920 мг/добу. У подальшому монотерапії вемурафенібом вивчалася в міжнародному дослідженні BRIM-3, в якому 675 пацієнтів з меланомою, які мали мутацію V600 (у тому числі 20 пацієнтів з нетиповими мутаціями, наприклад V600K та V600D), рандомізували для лікування вемурафенібом або дакарбазином до прогресування захворювання. Частота відповіді у токсичність вемурафенібу були такі самі, як у попередніх дослідженнях. Дослідження BRIM-3 також показало, що пацієнти з нетиповими мутаціями BRAF, зокрема V600K, також отримують користь від лікування вемурафенібом з частотою відповіді 40%. Запланований проміжний аналіз продемонстрував значне покращення ОВ у групі вемурафенібу; препарат знижував відносний ризик (ВР) смерті на 63%, ризик смерті або прогресування – на 74% (p<0,001). Подальше спостереження показало значно більшу медіану ЗВ (13,6 проти 9,7 міс; p=0,0008) та ВБП

(6,9 проти 1,6 міс; p<0,0001) у групі вемурафенібу порівняно з групою дакарбазину.

## Кобіметиніб

Активність вемурафенібу характеризується швидкою початковою відповіддю, у багатьох пацієнтів пухлина значно зменшується в розмірах уже після 14 днів лікування. На жаль, у більшості хворих, лікованих BRAF-інгібітором, рано чи пізно розвивається резистентність. Альтернативним підходом до лікування є MEK-інгібітори, проте переведення пацієнтів з резистентністю до BRAF-інгібітора на монотерапію MEK-інгібітором не має значної терапевтичної користі. Отже, для подолання резистентності доцільною є комбінована таргетна терапія BRAF- та MEK-інгібіторами.

Кобіметиніб – потужний селективний інгібітор MEK1/2, який зберігає свою активність стосовно фосфорильованої MEK. У багатоцентровому дослідженні Ib фази (BRIM-7) оцінювали безпеку, переносність та активність кобіметинібу в комбінації з вемурафенібом. У дослідження включали як пацієнтів, в яких захворювання прогресувало на вемурафенібі, так і хворих з мутацією BRAF V600, які раніше не отримували BRAF- або MEK-інгібіторів.

Після початкової фази, під час якої визначали безпечні дози препаратів, для наступного етапу були відібрані дві когорти пацієнтів, які отримували вемурафеніб 720 або 960 мг 2 р/добу + кобіметиніб 60 мг/добу (21 день лікування, 7 днів перерва).

Таблиця. Частота відповіді та ефективність у дослідженні вемурафенібу й кобіметинібу

Дослідження	Дизайн	Лікування	Загальна частота відповіді (%)	Медіана ВБП (міс)	Медіана ЗВ (міс)	Модифікація дози (%)
Flaherty і співавт. (2010) BRIM-1	Фаза I, нерандомізоване, n=32 (подовжене лікування)	В – 960 мг 2 р/добу	56	н/п	н/п	–
Sosman і співавт. (2012) BRIM-2	Фаза II, нерандомізоване, n=132	В – 960 мг 2 р/добу	53	6,8	15,9	45 (3% припинили лікування)
Chapman і співавт. (2011) BRIM-3	Фаза III, рандомізація 1:1 (В проти Д), n=675	В – 960 мг 2 р/добу	48	5,3	н/п	38
McArthur і співавт. (2014) BRIM-3	Фаза III, рандомізація 1:1 (В проти Д), n=675 (подовжене спостереження)	В – 960 мг 2 р/добу	57	6,9	13,6	н/п (7% припинили лікування)
Larkin і співавт. (2014)	Нерандомізоване відкрите дослідження безпеки, n=3226	В – 960 мг 2 р/добу	34	5,6	12,4	58 (6% припинили лікування)
Ribas і співавт. (2014) попереднє лікування BRAF BRIM-7	Фаза Ib, нерандомізоване, n=66	В – 720 або 960 мг 2 р/добу + К – 60 мг 1 р/добу протягом 21 дня, 7 днів перерва	15	2,8	8,3	23 (2% припинили лікування)
Ribas і співавт. (2014) без попереднього лікування BRAF BRIM-7	Фаза Ib, нерандомізоване, n=63	В – 720 або 960 мг 2 р/добу + К – 60 мг 1 р/добу протягом 21 дня, 7 днів перерва	87	13,7	н/п	56 (3% припинили лікування)
Larkin і співавт. (2014) соBRIM	Фаза III, рандомізація 1:1 (В+К проти В+П), n=495	В – 720 або 960 мг 2 р/добу + К – 60 мг 1 р/добу протягом 21 дня, 7 днів перерва	67	11,3	н/п	н/п (13% припинили лікування)

ВБП – виживаність без прогресування, ЗВ – загальна виживаність, В – вемурафеніб, Д – дакарбазин, К – кобіметиніб, П – плацебо, н/п – не повідомлялося.

Було встановлено, що пацієнти, які раніше не отримували BRAF-інгібітор, продемонстрували кращу відповідь (87%, зокрема 10% повна відповідь) і клінічні результати (ВБП 13,7 міс; 1-річна виживаність 83%) порівняно з пацієнтами з нещодавнім прогресуванням на тлі анти-BRAF-терапії (загальна відповідь 15%, жодного випадку повної відповіді; ВБП 2,8 міс; 1-річна виживаність 32%). Імовірно, це пов'язано з гетерогенністю пухлини, яка виникає під час лікування BRAF-інгібітором. Окремі субклони з різними механізмами резистентності можуть діяти паралельно, підвищуючи активність сигнального шляху MAPK, що не можна подолати додаванням MEK-інгібітора. Серед гетерогенної популяції пухлинних клітин відбувається селекція субпопуляцій, які не чутливі до пригнічення MAPK і, відповідно, мають перевагу щодо виживаності. Отже, комбіноване інгібування BRAF і MEK є найбільш ефективним у разі використання вже на старті терапії; це дозволяє відтермінувати селективний тиск, який може спричинити різноманітні геномні та, можливо, епігенетичні зміни.

Комбінація вемурафенібу та кобіметинібу в подальшому вивчалась у міжнародному багатоцентровому дослідженні III фази соBRIM. Раніше не лікованих пацієнтів (n=495) з нерезектабельною місцеворозповсюдженою меланомою III або IV стадії рандомізували на терапію вемурафенібом 960 мг 2 р/добу + кобіметиніб 60 мг 1 р/добу (21/7) або вемурафенібом 960 мг 2 р/добу + плацебо. Частота об'єктивної відповіді була значно вищою в групі комбінованої терапії порівняно з контрольною групою (68 проти 45%; p<0,001), так само як і частота повної відповіді (10 проти 4%). Медіана тривалості відповіді в групі комбінованої терапії не була досягнута, натомість у контрольній групі вона склала 7,3 міс.

Після 14,2 міс спостереження медіана ВБП у групі комбінованої терапії становила 12,3 міс порівняно з 7,2 міс у контрольній групі (ВР 0,58); медіана ЗВ після 18,5 міс спостереження дорівнювала 22,4 та 17,4 міс відповідно (ВР 0,70; p=0,005).

Побічні реакції в групі комбінованої терапії були переважно легкими або помірними (1-2 ступеня); найчастіше повідомлялося про фоточутливість, висип, діарею, підвищення рівня печінкових трансаміназ або креатинфосфокінази. Після 4 міс лікування багато побічних реакцій зникали; найважчі прояви токсичності зазвичай спостерігались у перші 28 днів терапії. Важливо, що комбіноване лікування вемурафенібом і кобіметинібом асоціювалося зі зниженою частотою вторинного плоскоклітинного раку шкіри. Крім того, було встановлено, що підвищений рівень лактатдегідрогенази є негативним прогностичним фактором.

Таким чином, комбінація вемурафенібу + кобіметинібу чітко продемонструвала значне покращення відповіді та ЗВ пацієнтів з меланомою з мутацією BRAF V600. Результати дослідження соBRIM свідчать, що монотерапію інгібітором BRAF або MEK більше не можна вважати стандартом першої лінії лікування.

Список літератури знаходиться в редакції. Стаття друкується в скороченні.

Medina T.M., Lewis K.D. The evolution of combined molecular targeted therapies to advance the therapeutic efficacy in melanoma: a highlight of vemurafenib and cobimetinib. *Oncotargets Ther*, 2016 Jun 22; 9: 3739-52.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**



# Медична реабілітація в онкології

## Загальний огляд

**Медична реабілітація в онкології передбачає комплекс медичних, педагогічних, психологічних заходів, спрямованих на відновлення чи компенсацію порушених або повністю втрачених функцій. Мета реабілітації – відновити здатність онкологічного хворого жити й працювати у звичному середовищі. Для цього використовуються методи реконструктивної хірургії, відновної терапії, санаторно-курортного лікування, протезування, психологічної допомоги та соціальної реабілітації.**

Програми оздоровлення та реабілітації передбачають комплексне застосування переважно немедикаментозних методів, спрямованих на підвищення функціональних резервів здоров'я людини, запобігання рецидивам захворювання й відновлення оптимальної працездатності. Реабілітація буде малоефективною, якщо не дотримуватися основних її принципів, які полягають у ранньому початку реабілітаційних заходів, а також безперервності, комплексності, індивідуально-підході.

Потреба у специфічному відновлювальному лікуванні існує у >50% онкологічних хворих. Зазвичай у процесі тривалої терапії онкологічного захворювання і після її завершення у пацієнтів загострюються соматичні процеси, пов'язані з побічними ефектами хіміо- та променевої терапії тощо; вони потребують корекції. Численні дослідження, проведені в різних країнах світу, показали, що застосування індивідуальних програм реабілітації дозволяє істотно збільшити загальну й безрецидивну виживаність онкологічних хворих. Було висловлено припущення, що деякі методи реабілітації сприяють відновленню протипухлинної резистентності організму. Крім того, пацієнти відзначають помітне поліпшення якості життя.

Реабілітація онкологічних хворих має специфічні особливості. Вони обумовлені необхідністю усунення ускладнень, пов'язаних як безпосередньо з дією пухлини на організм, так і з наслідками проведеного лікування. Зокрема, часто виникає потреба в компенсації дефектів, які з'явилися після хірургічного видалення пухлини, та відновленні організму, що постраждав від токсичної дії хіміо- та променевої терапії тощо.

Особливості стану функціональних систем пацієнтів, які проходили або проходять лікування з приводу раку, потребують розробки індивідуальних програм реабілітації. Персоніфікація реабілітації дозволяє хворому повернутися до повноцінного життя або поліпшити самопочуття. Розробка індивідуальних програм здійснюється з урахуванням стану пацієнта, його функціональних можливостей і мотивації. Важливу роль відіграє робота психолога.

Злоякісні пухлини – різномірна група патологічних процесів, кожен з яких має свої особливості, що визначають стратегію лікування й наслідки для здоров'я. Відновну терапію необхідно призначати з урахуванням як особливостей пухлинного процесу, так і стану організму хворого, проявів коморбідності. Строки реабілітації, її методи і прогнозований результат пов'язані передусім з історією хвороби й самопочуттям пацієнта. Важливо, що багато методик застосовуються ще до завершення основного курсу онкологічного лікування, у тому числі в проміжках між курсами хіміо- та променевої терапії (премедикація, запобіжне лікування, методи, спрямовані на зміцнення протипухлинної резистентності).

### Особливості реабілітації залежно від клінічної групи

При розробці індивідуальної програми реабілітації слід враховувати клінічну групу, до якої може бути віднесений конкретний хворий, оскільки відновлення функціональних систем суттєво пов'язано з обливостями пухлинного процесу. Наприклад, особливість реабілітації хворих на рак голови і шиї полягає в поетапному протезуванні, оскільки пухлини цієї локалізації призводять до значних косметичних та функціональних дефектів, зокрема порушення мови, ковтання. Заміщення значних післяопераційних дефектів шелепно-лицьової ділянки протезами з подальшим призначенням артикуляційної гімнастики не лише дозволяє усунути функціональні порушення, а й благотворно впливає на психіку хворого, прискорює час повернення до трудової діяльності.

Особливістю реабілітації жінок, хворих на рак молочної залози (РМЗ), є акцент на відновлення функцій верхніх кінцівок, запобігання лімфостазу. Проводяться реабілітаційні заходи, спрямовані на підвищення витривалості до фізичних навантажень,

тренування серцево-судинної і дихальної систем. Проведення реконструктивно-відновних операцій з відновленням зовнішнього вигляду молочних залоз, травмованих внаслідок лікування, набуває все більшого поширення і суттєво спрощує соціальну адаптацію пацієнток.

Хворим на пухлини шлунково-кишкового тракту, особливо особам, які страждають на постгастрорезекційний синдром, потрібне обстеження й комплексне відновне лікування. Реабілітація хворих на рак шлунка спрямована на корекцію анатомо-функціональних порушень: демпінг-синдрому, синдрому привидної петлі, постгастрорезекційного виснаження, анемії, астенії. Програма відновлювального лікування включає дієто-, вітаміно- та психотерапію, лікувальну фізкультуру. Після лікування з приводу раку шлунка хворі потребують відновлення апетиту, усунення больових відчуттів, загального зміцнення організму, оскільки через порушення харчування в них часто розвивається кахексія.

Реабілітація після лікування на карциному товстої кишки за необхідності включає навчання хворого особливостей догляду за колостомаю, відновлення прохідності кишечника шляхом пластики товстої кишки. Важливе значення в профілактиці ускладнень, рецидивів та метастазів мають індивідуальні програми фізичних навантажень і метаболічна реабілітація, психотерапія.

Поширеним ускладненням у пацієнтів, що перенесли хірургічне лікування з приводу раку передміхурової залози, є втрата контролю над функцією тазових органів, що супроводжується мимовільним сечовипусканням або ерекційною дисфункцією. У сексуальній реабілітації може використовуватися протезування для відновлення ерекційної функції, важливе місце посідають психотерапія та навчання пацієнта, може бути призначена лікувальна фізкультура.

Особливості реабілітації онкологічних хворих з пухлинами опорно-рухового апарату пов'язані з протезуванням, яке здійснюється в спеціалізованих протезно-ортопедичних центрах. Програма медичної реабілітації в цій групі обов'язково включає лікувальну фізкультуру, масаж, а також психо- й фармакотерапію.

Реабілітація хворих на рак легені включає медикаментозне лікування, лікувальну фізкультуру, психофармакотерапію.

Важливим напрямом медичної реабілітації в онкології є використання дозованих фізичних навантажень у частини пацієнтів, які отримували чи досі отримують хіміотерапію, що, на думку багатьох авторів, підвищує ефективність останньої. Реабілітація онкологічних хворих після й під час хіміотерапії має бути спрямована як на усунення її ускладнень, так і на підвищення її ефективності. Широко застосовуються методи корекції порушених функціональних систем. Отримано хороші результати при використанні під час хіміотерапії методів регуляції дихання. Їх роль у проведенні хіміотерапії обумовлена зв'язком дихання з основними метаболічними реакціями організму. Зміна оксигенації тканин при проведенні персоніфікованих реабілітаційних програм може бути одним з факторів, що зменшують резистентність пухлинних клітин до протипухлинних препаратів.

### Особливості реабілітації залежно від прогнозу

Слід також розглянути особливості реабілітації залежно від стадії пухлинного процесу. Останніми роками завдяки певному вдосконаленню діагностики збільшилася кількість хворих, в яких діагноз був встановлений на I-II стадії пухлинного процесу, а отже, значній кількості хворих можна відмовитися від застосування агресивних і травматичних інвалідизуючих методів терапії на користь функціонально-щадного лікування. Такий підхід має виражений соціальний і економічний ефект.

З іншого боку, впровадження в онкологічну практику комбінованого й комплексного лікування призвело до збільшення тривалості життя онкологічних



С.М. Пашенко

хворих. У зв'язку з цим зростає кількість пацієнтів з III-IV стадією раку, які живуть порівняно довго та потребують реабілітації. Адекватне лікування цієї групи передбачає складне розширене хірургічне лікування (якщо пухлина операбельна) у комбінації з іншими методами.

Методи реабілітації, що застосовуються у хворих з I-II стадією онкологічного процесу, суттєво відрізняються від таких при поширених формах злоякісних пухлин. Однак персоніфікація методів реабілітації повинна враховувати не лише стадію пухлинного процесу, а й очікувану тривалість життя пацієнта. Залежно від можливих варіантів клінічного перебігу раку хворих можна розподілити на три групи. Група хворих, які мають сприятливий прогноз, включає в себе здебільшого осіб із пухлинами I-II стадії, в яких є реальний шанс на одужання. Більшості таких пацієнтів проведено функціонально-щадне і органощадне лікування. У цій групі головним напрямом медичної реабілітації може бути використання методів, які відновлюють імунітет, підсилюють протипухлинну резистентність організму, знижуючи ризик рецидивів.

До групи хворих з несприятливим прогнозом належать особи з пухлинами III-IV стадії. Зазвичай пацієнти цієї групи потребують інвалідизуючих операцій та агресивних методів лікування. Поряд із необхідністю змінювати протипухлинну резистентність пацієнтів важливо подбати про компенсацію втрачених ними функцій, а також їх психологічну реабілітацію, кліматолікування. Реабілітація хворих спрямована на уповільнення прогресування захворювання шляхом застосування паліативної хіміо- та променевої терапії, а також паліативних хірургічних втручань для корекції порушень функцій органів. Важливе значення має лікування хронічного больового синдрому. У багатьох хоспісах наразі практикуються методи регуляції дихання, надається підтримка психологів та духовних осіб, застосовуються інші підходи, спрямовані на поліпшення якості життя пацієнтів.

Реабілітація онкологічних хворих залежно від прогнозу має різні цілі. Відновлювальна реабілітація передбачає одужання без значної втрати працездатності. Підтримувальна реабілітація застосовується в разі втрати працездатності і спрямована на її часткове відновлення. Паліативна реабілітація показана при прогресуванні онкологічних захворювань, коли одужання не передбачається, але можна запобігти розвитку ускладнень (болю, пролежнів, контрактур, психічних розладів). Цілі реабілітації можуть змінюватися під час лікування або при повторних оглядах. Іноді доводиться переходити від відновлювальної терапії до підтримувальної або паліативної і навпаки в різних поєднаннях.

### Етапи реабілітаційного процесу

Для онкологічного хворого важлива послідовність етапів реабілітації. Під впливом стресової ситуації в пацієнта виникають психогенні реакції, серед яких переважає депресивний синдром, тому на підготовчому етапі увага приділяється адаптуванню психіки хворого до сприйняття діагнозу та подальших втручань.

Лікувальний етап включає в себе індивідуалізацію медичної реабілітації в перед- та післяопераційному періоді, до і після хіміо- та променевої терапії.

Ранній відновлювальний етап проводиться протягом 2-3 тижнів після закінчення лікування і може включати кліматолікування, психотерапію, метаболічну реабілітацію, методи, спрямовані на відновлення функціональних систем пацієнтів, посилення протипухлинної резистентності. Пізній відновлювальний етап є безпосереднім продовженням раннього.

Оскільки паралельно з післяопераційною реабілітацією починають проведення протипухлинної хіміо- та/або



## Возможности реабилитации онкологических пациентов

**Комплекс реабилитационных мероприятий направлен на восстановление способности онкологического больного жить и работать в привычной для него среде. Все большей популярностью пользуются нефармакологические методы реабилитации. Ниже рассмотрены основные из них: йога, иглоукальвание, электростимуляция и терапия музыкой.**

### Тибетская йога

Результаты небольшого исследования, опубликованные в журнале *Cancer*, позволяют утверждать, что занятия тибетской йогой два раза в неделю могут нормализовать сон у женщин, которые получают химиотерапию (ХТ) при раке молочной железы (РМЖ). В исследовании приняли участие 227 женщин с РМЖ I-III стадии, получавшие ХТ в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета. Пациентки были рандомизированы в одну из трех групп. Участницы 1-й группы в индивидуальном порядке обучались тибетской йоге с инструктором. На занятиях внимание фокусировалось на контроле дыхания, визуализации, медитации и позах йоги. Участницы 2-й группы обучались упражнениям на растяжку с инструктором и получили рекомендацию продолжить занятия дома. Во время курса ХТ в этих группах состоялись четыре 75-90-минутных обучающих занятия, в течение следующих 6 мес проводились три поддерживающие сессии. Пациенткам 3-й группы (контроль) сообщили, что их включили в список ожидания для занятий тибетской йогой и обеспечили информацией о том, как облегчить симптомы бессонницы.

До включения в исследование женщины заполнили опросники о качестве сна и количестве пробуждений ночью, также в течение 7 дней женщины носили устройство, которое фиксировало цикл сна и бодрствования 24 ч в сутки. Оценка качества сна также проводилась через неделю после окончания обучающих занятий и через 3, 6 и 12 мес после окончания курса ХТ.

По данным исследователей, у женщин в группе тибетской йоги отмечалось снижение проблем со сном уже через неделю после окончания занятий. Было также выявлено, что у женщин, практикующих тибетскую йогу по крайней мере 2 раза в неделю, со временем наблюдается улучшение сна. По сравнению с женщинами, которые занимались реже, у них было меньше проблем со сном через 3 мес после окончания ХТ, а также улучшалось качество сна через 6 мес после окончания ХТ. Эти результаты коррелируют с данными более ранних исследований, посвященных влиянию йоги на качество сна у женщин с РМЖ [1].

### Транскраниальная электростимуляция

В августе текущего года в *Journal of Pain and Symptom Management* были опубликованы результаты предварительного изучения целесообразности и эффективности 4-недельного курса транскраниальной электростимуляции (ТЭС) для коррекции депрессии, тревоги, боли и нарушений сна у онкологических пациентов.

Транскраниальная электростимуляция – неинвазивный метод низкоамплитудной электрической стимуляции мозга при помощи небольшого устройства с ушными электродами. Методика ТЭС обеспечивает безопасную модуляцию активности мозга и одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), однако ни одно из исследований не проводилось у пациентов с распространенным онкологическим процессом.

Модуляция деятельности вегетативной нервной системы является фундаментальным механизмом глубокой стимуляции мозга. Согласно эмпирическим данным, 42% получаемых извне токов проникают в мозговую ткань, в особенности в лимбическую систему, что приводит к высвобождению ряда нейротрансмиттеров и гормонов. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что ТЭС приводит к изменению уровня свободных катехоламинов в моче, увеличивает уровень эндорфинов и уменьшает содержание кортизола в плазме крови. Кроме того, предполагается, что ТЭС влияет на лимбическую и вегетативную

нервную системы, которые тесно связаны с гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системой. Эта система отвечает за развитие таких симптомов, как депрессия, тревога, нарушение сна и боль.

В обсуждаемом исследовании впервые изучалась эффективность инновационной нефармакологической терапии с помощью ТЭС у пациентов с онкологическими заболеваниями. Параллельно проводилось измерение кортизола слюны, альфа-амилазы, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Использование ТЭС приемлемо у онкологических больных и связано с уменьшением выраженности депрессии, улучшением качества сна и снижением потребности в гипнотических/седативных препаратах после 4-недельного курса ТЭС.

Кроме того, исследование показало значительное уменьшение выраженности боли после 4-недельного курса ТЭС по сравнению с исходным уровнем, а также улучшение общего показателя сна по Питтсбургскому опроснику оценки качества сна на 2 пункта и значительное уменьшение выраженности дневной дисфункции и тревоги.

Исследователи не выявили значительных изменений в уровне кортизола, альфа-амилазы, СРБ, ИЛ-1β и ИЛ-6 (за исключением тенденции к изменению уровня ИЛ-6) через 4 недели от начала курса ТЭС, что может объясняться небольшим размером выборки. Основным ограничением было отсутствие контрольной группы. В то же время использование ТЭС обеспечивало значительное уменьшение выраженности депрессии у онкологических пациентов. Дальнейшие исследования позволят сделать более четкие выводы относительно роли ТЭС как потенциальной опции для коррекции депрессии и прочих симптомов у пациентов с распространенным онкологическим процессом [2].

### Музыкальная терапия

Сенсорная стимуляция посредством музыки оказывает положительное влияние на настроение пациента, снижает выраженность боли, улучшает когнитивные функции и качество жизни. По сравнению со стандартной поддерживающей терапией, музыкотерапия (МТ) значительно снижает тревожность и помогает справиться со стрессом.

Многие специалисты объясняют лечебный эффект конкретных мелодий воздействием на организм звуковых волн определенной частоты. Сторонники применения МТ считают наиболее ценной классическую музыку, но признают потенциальную эффективность и других музыкальных направлений. Музыкальные терапевты часто работают в междисциплинарной команде, совместно с физиотерапевтами, социальными работниками и др.

В сентябре текущего года были опубликованы результаты рандомизированного исследования эффективности МТ у пациентов с недавно диагностированными опухолями головы и шеи или РМЖ.

Перед курсом лучевой терапии (ЛТ) у пациентов оценивалась выраженность тревоги, а также уровень дистресса. В 1-й группе пациентам была организована консультация музыкального терапевта, в ходе которой была отобрана музыка для прослушивания во время сеанса ЛТ. Во 2-й группе пациенты во время сеанса ЛТ не слушали музыку. После каждого сеанса ЛТ у всех пациентов проводилась повторная оценка уровня тревожности и дистресса.

В исследовании приняло участие 78 пациентов, из них 39 были рандомизированы в группу МТ и 39 – в контрольную группу. В первой группе средний уровень тревожности и дистресса достоверно снижались после прохождения ЛТ, во время которой звучала музыка. В группе, где не проводилась МТ, средний уровень тревожности группы и дистресса повышался после ЛТ [3].

В другом исследовании проводилась оценка эффективности МТ у 80 пациентов с лимфомой или множественной миеломой, получавших высокодозовую ХТ с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК). В 1-й группе пациентам проводилось 2 сеанса МТ – в 1-й и 5-й день после АТСК, во 2-й группе МТ не проводилась. При этом оценивалась выраженность боли и тошноты по визуальной аналоговой шкале, суммарная доза опиоидных анальгетиков, а также настроение пациента. У пациентов, которым проводилась МТ, выраженность тошноты была значительно ниже. Уровень боли существенно не отличался в исследуемых группах, однако пациенты в группе МТ использовали меньшее количество опиоидных анальгетиков (24 мг против 73 мг) [4]. Эти результаты позволяют сделать выводы о том, что МТ может быть перспективным нефармакологическим методом сопутствующей терапии для снижения выраженности целого ряда симптомов у онкологических пациентов.

### Акупунктура

Этот метод основывается на лечебном воздействии на организм человека через так называемые точки акупунктуры. Метаанализ 36 рандомизированных исследований с участием 2213 пациентов свидетельствует о ее эффективности. Методики поведения в этих исследованиях отличались (мануальная акупунктура, электроакупунктура, иглоукальвание, прижигание и чрезкожная электрическая стимуляция определенных точек). В одних исследованиях эффективность акупунктуры сравнивалась с анальгетиками, в других – с «мнимым лечением», включая использование игл с убирающимся кончиком и т.п.

Дополнительный анализ показал, что иглоукальвание способно облегчить боль, вызванную ростом опухоли и оперативным вмешательством, но не боль, возникающую при ХТ, ЛТ или гормональной терапии. Это объясняется тем, что при давлении на кости и окружающие органы и нарушении целостности ткани вследствие оперативного вмешательства возникает висцеральная и соматическая боль, а при ЛТ и ХТ боль имеет выраженный нейропатический компонент и сложнее поддается коррекции [5].

В другом исследовании изучалось влияние иглоукальвания на выраженность тошноты, рвоты и потребности в противорвотных средствах во время ХТ и ЛТ. В исследовании приняли участие 68 пациентов, из них 28 получили 10 сеансов акупунктуры, 29 – мнимое лечение и 11 – стандартную помощь (контроль). В течение 4 недель ежедневно регистрировались такие показатели, как тошнота, рвота и прием противорвотных средств.

В группе мнимого лечения противорвотные средства использовались чаще, чем в группе иглоукальвания – 85 и 47% соответственно. В группе стандартной терапии этот показатель составил 63%. На фоне иглоукальвания также достоверно снижалась интенсивность тошноты. Все это позволяет рассматривать акупунктуру как перспективный метод поддерживающей терапии у онкологических пациентов, который, однако, требует дальнейшего изучения и стандартизации.

### Литература

1. Chaoul A. et al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Cancer*, 2017.
2. Yennurajalingam S. et al. Cranial electrotherapy stimulation for the management of depression, anxiety, sleep disturbance, and pain in patients with advanced cancer: a preliminary study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2017.
3. Rossetti A. The Impact of Music Therapy on Anxiety in Cancer Patients Undergoing Simulation for Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2017.
4. Bates D. et al. Music Therapy for Symptom Management After Autologous Stem Cell Transplantation: Results From a Randomized Study. *Biol Blood Marrow Transplant.*, 2017.
5. Mulcahy N. Acupuncture Reduces Two Types of Cancer Pain. *Medscape Medical News*, 2017.
6. Widgren Y., Enblom A. Emesis in patients receiving acupuncture, sham acupuncture or standard care during chemo-radiation: A randomized controlled study. *Complement Ther Med.*, 2017.

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

променевої терапії, реабілітаційні заходи плануються з урахуванням лікувальних, щоб виключити їх взаємне пригнічення. На цьому етапі можуть також вирішуватися питання естетичної реабілітації, включаючи коригувальні операції, протезування. Першорядного значення набуває психічний статус онкологічного хворого, його соціально-трудова орієнтація. Як показує практика, на цьому етапі життя пацієнти гостро потребують моральної, психологічної та терапевтичної підтримки щодо нормалізації психічного статусу й гомеостазу.

Онкологічна реабілітація є невід'ємною частиною лікувального процесу. Вона складається з цілого комплексу заходів, спрямованих на відновлення високої якості життя і працездатності хворого. Процес реабілітації має бути безперервним та починатися одразу після встановлення діагнозу.

### Література

1. Oh B., Butow Ph., Mullan B. Medical qigong for cancer patients: Pilot study of impact on quality of life, side effects of treatment and inflammation // *B. Oh et al. Am J Chin Med*, 2008; 36, 459.
2. Gorczyca A.M., Eaton C.B., LaMonte M.J. et al. Association of physical activity and sitting time with incident colorectal cancer in postmenopausal women // *Eur J Cancer Prev*, May 19, 2017.
3. Dhillon W., Abd Al-Noor N., Gill A. et al. Impact of deep breathing and relaxation exercises on health related quality of life in breast cancer patients receiving chemotherapy // *Cancer Research*, Dec 15, 2009.
4. Diorio C., Celis Ekstrand A., Hesser T. et al. Development of an individualized yoga intervention to address fatigue in hospitalized children undergoing intensive chemotherapy // *Integr Cancer Ther*, Sep 2016; 15(3): 279-84.
5. Eaglehouse Y.L., Koh W.P., Wang R. et al. Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study // *Eur J Cancer Prev*, May 24, 2017.
6. Kawada K., Taira N., Hatono M. et al. Influence of exercise or educational programs on long-term physical activity by patients after surgery for primary breast cancer: A randomized trial // Abstracts: 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 6-10, 2016; San Antonio, Texas.
7. Sjødahl K., Jia Ch., Vatten L. et al. Body mass and physical activity and risk of gastric cancer in a population-based cohort study in Norway // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Jan 1, 2008; 17: 135-140. Published online first Jan 9, 2008.
8. Powell M., Hill S. et al. Human tumor blood flow is enhanced by nicotinamide and carbogen breathing // *Cancer Res*, 1997; 57: 5261-5264.
9. Lancot D., Dupuis G., Marcaurell R. et al. The effects of the Bali Yoga Program (BYP-BC) on reducing psychological symptoms in breast cancer patients receiving chemotherapy: results of a randomized, partially blinded, controlled trial // *J Complement Integr Med*, Dec 1, 2016; 13(4): 405-412.
10. Holick C.N., Newcomb P.A., Trentham-Dietz A. et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Feb 1, 2008; 17: 379-386.
11. Rogers L.Q., Courmeya K.S., Oster R.A. et al. Physical activity and sleep quality in breast cancer survivors: A randomized trial // *Med Sci Sports Exerc*, May 20, 2017.
12. Sohl S.J., Birdee G.S., Ridner S.H. et al. Intervention protocol for investigating yoga implemented during chemotherapy // *Int J Yoga Therap*, Aug 15, 2016.
13. Chuang T.-Y., Yeh M.-L., Chung Y.-C. A nurse facilitated mind-body interactive exercise (Chan-Chuang qigong) improves the health status of non-Hodgkin lymphoma patients receiving chemotherapy: Randomised controlled trial // *International Journal of Nursing Studies*; 69: 25-33. Online publication date: Apr 1, 2017.
14. Wilson R.W., Taliaferro L.A., Jacobsen P.B. Pilot study of a self-administered stress management and exercise intervention during chemotherapy for cancer // *Support Care Cancer*, Sep 2006; 14(9): 928-35. Epub Apr 20, 2006.
15. Williams P.D., Schmideskamp J., Ridder E.L., Williams A.R. Symptom monitoring and dependent care during cancer treatment in children: pilot study // *Cancer Nurs*, May-Jun 2006; 29(3): 188-97.
16. Zeng Y., Luo T., Xie H. et al. Health benefits of qigong or tai chi for cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Complement Ther Med*, Feb 2014; 22(1): 173-186. Online publication date: Feb 1, 2014.
17. Brunet J., Sabiston C.M., Meterissian S. Physical activity and breast cancer survivorship // *American journal of lifestyle medicine*, May-June 2012, vol. 6, № 3; 224-240.
18. Song Q.-H., Xu R.-M., Zhang Q.-H. et al. Relaxation training during chemotherapy for breast cancer improves mental health and lessens adverse events // *Int J Clin Exp Med*, 2013; 6(10): 979-984.
19. Zupanec S., Jones H., McRae L. et al. A sleep hygiene and relaxation intervention for children with acute lymphoblastic leukemia: A pilot randomized controlled trial // *Cancer Nurs*, Apr 19, 2017.





# Перший в Україні\* рекомбінантний тромбопоетин людини

**ЕМАПЛАГ** - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

**ЕМАПЛАГ** специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

**ЕМАПЛАГ** містить в 1 мл 15000 ОД рекомбінантного тромбопоетину людини

**ЕМАПЛАГ** застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше  
на сайті [www.uf.ua](http://www.uf.ua)

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®

Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

\* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drlz.com.ua/>





# Тромбоцитопенія: інноваційні можливості лікування

На I Міжнародній конференції «Тромбоцитоз і гемостаз в онкології», яка відбулася 28-29 вересня у м. Києві, обговорювали питання своєчасної діагностики, профілактики та комплексної корекції порушень гемостазу на періопераційних етапах лікування онкологічних хворих. Інноваційним можливостям лікування тромбоцитопенії присвятив доповідь Андрій Маркін (кафедра педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького).



А. Маркін

Загальна активність гемостазу у фізіологічних умовах підтримується збалансованою рівновагою антикоагулянтної та прокоагулянтної систем. Перший основний принцип гемостазу полягає в тому, що потенціал крові до згортання є в рази більшим, ніж потенціал до виникнення кровотечі.

Відомі три ключові етапи гемостазу: короткочасний спазм судин, судинно-тромбоцитарний гемостаз та коагуляційний гемостаз із залученням факторів згортання. Дефіцит тромбоцитів призводить до порушень у всіх ланках гемостазу, оскільки вазоконстрикція запускається та підтримується за рахунок вивільнення вазоактивних продуктів, таких як серотонін із активованих тромбоцитів. Тромбоцити є основними медіаторами первинного гемостазу, вони прикріплюються до пошкодженого ендотелію або субендотелію, що дає змогу утворити первинний гемостатичний тромбоцитарний тромб та запобігти крововтраті. Коагуляційний каскад відбувається на фосфоліпідній поверхні тромбоцита.

Таким чином, тромбоцити відіграють ключову роль у гемостазі, а також виконують інші функції, не пов'язані з гемостазом. До таких функцій належать вивільнення вазоактивних речовин, участь у запальних процесах, продукція цитокінів, взаємодія з нейтрофілами, участь у фагоцитозі та бактеріоцидна дія, а також участь в ангіогенезі.

Як зазначив доповідач, поняття системного гемостазу вже застаріле, наразі гемостаз розглядають як локальне явище, тобто кожний орган має свій власний гемостаз із притаманними йому особливостями. Гемостаз відбувається по-різному в органах репродуктивної системи, нирках, головному мозку тощо, саме тому злоякісні неоплазії, залежно від їх локалізації, мають різну схильність до кровотечі та утворення тромбів.

Як відомо, тромбоцит утворюється з мегакаріюцита кісткового мозку, а основним стимулятором цього процесу є тромбопоетин. Серед інших колонієстимулювальних факторів, які беруть участь у регуляції мегакаріюцитопоезу, вирізняють інтерлейкіни (IL) — IL-3, IL-6, IL-11. Утворення тромбоцитів відбувається шляхом відшнуровування від мегакаріюцита кластерів цитоплазми, які згодом потрапляють у периферійну кров.

За патогенезом розрізняють три групи тромбоцитопеній. До першої належить зниження продукції тромбоцитів внаслідок ушкодження кісткового мозку при аплазії, дії медикаментів або утворення пухлини, вродженого дефекту або неефективного мегакаріюцитопоезу, пов'язаного з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>. Друга група включає підвищення деструкції тромбоцитів, яка може мати неімунний (дисеміноване внутрішньосудинне згортання, HELLP-синдром) та імунний генез (ідіопатична тромбоцитопенія, СНІД тощо). До третьої групи віднесено секвестрацію тромбоцитів, що відбувається у випадку

інфекції, системної запальної відповіді, синдрому подразненої кишки, пухлин, хвороб накопичення та патології еритроцитів.

При злоякісних неоплазіях наявні всі три патогенетичні ланки тромбоцитопенії — зниження продукції, підвищення руйнування та секвестрація тромбоцитів. Пригнічується утворення та дозрівання мегакаріюцитів, має місце токсичний вплив на них цитостатичних препаратів, також спостерігаються імунні процеси й порушення секвестрації. Методи лікування залежать від переважання тих чи інших патогенетичних ланок у конкретного онкологічного хворого.

Як підкреслив доповідач, слід враховувати також псевдотромбоцитопенію, яка є артефактом і, головним чином, пов'язана з наявністю антикоагулянтзалежних аглютининів (IgA, IgM, IgG), які зв'язуються з тромбоцитарним рецептором П<sub>2</sub>У. Згідно з міжнародними рекомендаціями, тромбоцитопенія має бути підтверджена результатами як мінімум двох лабораторних аналізів, в ідеалі один з яких — це мікроскопія мазка крові.

## Ризик кровотечі залежно від рівня тромбоцитів:

- $<20 \times 10^9/\text{л}$  — високий ризик виникнення спонтанної кровотечі;
- $20-50 \times 10^9/\text{л}$  — ризик виникнення спонтанної кровотечі низький, однак високий ризик при проведенні медичних процедур;
- $50-100 \times 10^9/\text{л}$  — ризик виникнення спонтанних кровотеч є мінімальним і можна виконувати більшість процедур.

## Для говіжки

- ✓ Тромбопоетин синтезується переважно в печінці у вигляді єдиного білка, який складається з 353 амінокислотних залишків. Після відокремлення сигнального пептиду утворюється зріла молекула, що складається з 2 доменів: рецептор-зв'язувального домена, якому властива істотна гомологічність, у тому числі й до еритропоетину, і багатого на вуглеводи карбоксильного кінця білка, який відіграє важливу роль у підтриманні стабільності білка.
- ✓ Тромбопоетин діє на мегакаріюцитопоез декількома шляхами: призводить до збільшення розмірів і кількості мегакаріюцитів; підвищує вміст ДНК у мегакаріюцитах у формі поліплоїдії; збільшує ендомітоз мегакаріюцитів та прискорює їх дозрівання; збільшує кількість клітин — попередників мегакаріюцитів у кістковому мозку. Завершальний етап тромбоцитопоезу стимулює виключно тромбопоетин.
- ✓ Емаплаг — перший в Україні рекомбінантний тромбопоетин людини. Цей препарат специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріюцитів, сприяє утворенню та вивільненню тромбоцитів, а також відновленню тромбоцитів периферійної крові і загального вмісту лейкоцитів. Емаплаг показаний у випадку тромбоцитопенії, спричиненої хіміотерапією у пацієнтів із солідною пухлиною; він рекомендований пацієнтам з рівнем тромбоцитів  $<50 \times 10^9/\text{л}$  або  $>50 \times 10^9/\text{л}$  у разі потреби у збільшенні кількості тромбоцитів.
- ✓ Емаплаг вводять дорослим пацієнтам підшкірно через 6-24 год після хіміотерапії (300 ОД/кг маси тіла 1 раз на добу), тривалість терапії становить 14 днів. Можлива більш рання відміна препарату, якщо кількість тромбоцитів збільшиться до  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  під час лікування або абсолютний приріст тромбоцитів становитиме  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ .

Головною метою лікування пацієнтів з тромбоцитопенією є досягнення рівня тромбоцитів, який дозволить забезпечити достатній гемостаз, а не стандартного числа тромбоцитів, оскільки рівень тромбоцитів далеко не завжди відображає клінічний стан пацієнта.

Одним з основних методів лікування хворих на тромбоцитопенію є трансфузія тромбоконцентрату, яка має добре відомі недоліки (алоїмунізація та ризик інфікування).

Серед інших методів боротьби з тромбоцитопенією — імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами, цитостатиками, імуноглобуліном. Ситуативно використовують свіжозаморожену плазму, VII фактор згортання крові, у певних випадках проводять спленектомію.

Інноваційним підходом до корекції тромбоцитопенії є впровадження у клінічну практику тромбопоетину. Тромбопоетин є первинним регуляторним протеїном, що відіграє важливу роль у продукції тромбоцитів. Він синтезується у печінці, нирках, а також клітинами гладенької мускулатури. Рецептор до тромбопоетину с-MPL експресується на мегакаріюцитах і тромбоцитах. Кожний димер рецептора тромбопоетину містить два домени гомолога рецептора цитокінів, серед яких тромбопоетин зв'язується з дистальним, що, відповідно, призводить до активації рецептора.

Зв'язування тромбопоетина з його рецептором індукує активацію широкого спектра сигнальних шляхів. Найбільш відомими з них є сигнальні шляхи JAK і STAT, які сприяють росту клітин. Крім того, активація MAP-кіназного шляху потенціює дозрівання мегакаріюцитів. Активуються також менш

вивчені, але не менш важливі анти-апоптичні шляхи. Зв'язування тромбопоетину призводить до мітозу, дозрівання та широкого спектра анти-апоптичних ефектів у попередниках мегакаріюцитів та безпосередньо в мегакаріюцитах (D.J. Kutler, 2013).

Як правило, існує залежність між концентрацією тромбопоетину і кількістю тромбоцитів у периферійній крові — концентрація тромбопоетину в сироватці крові зростає, коли кількість тромбоцитів у периферійній крові знижується, і навпаки. Але ця закономірність простежується не завжди. При апластичній анемії є чітка кореляція — відсутність тромбоцитів призводить до збільшення рівня тромбопоетину, водночас за імунних тромбоцитопеній рівень тромбопоетину залишається нормальним при зменшеному рівні тромбоцитів.

Вперше тромбопоетин було штучно синтезовано у 1992 р., наразі існує дві його форми: рекомбінантний тромбопоетин людини та пегільований рекомбінантний мегакаріюцитарний фактор росту.

Емаплаг є першим в Україні рекомбінантним тромбопоетином людини, що дозволяє швидко відновити рівень тромбоцитів. Тривалість лікування, як правило, становить  $\leq 14$  днів, якщо досягнуто рівня тромбоцитів, достатнього для забезпечення нормального згортання крові.

Рекомбінантний тромбопоетин дедалі ширше використовується при проведенні хіміотерапії солідних пухлин та гострій лейкемії, трансплантації кісткового мозку, при проведенні хіміо- та променевої терапії, недостатності кровотворення, апластичній анемії тощо.

На завершення доповіді А. Маркін підкреслив, що при виборі певного виду терапії вкрай важливим є обговорення з хворим або його опікунами таких аспектів, як тяжкість кровотечі, можливі оперативні втручання, побічна дія медикаментів, якість життя відносно стану здоров'я.

Таким чином, одним з основних методів лікування тромбоцитопенії в Україні є трансфузія тромбоконцентрату, серед інших методів боротьби з тромбоцитопенією — імуносупресивна терапія глюкокортикоїдами, імуноглобуліном. Впровадження у клінічну практику рекомбінантного тромбопоетину сприяє швидкій нормалізації рівня тромбоцитів, а також зменшує потребу в переливанні тромбоконцентрату, що, своєю чергою, знижує ризики, пов'язані з трансфузією.

Підготувала Катерина Марушко



# Комплексна патофізіологія набутої апластичної анемії

**Апластична анемія (АА) – синдром недостатності кісткового мозку, що характеризується аплазією кісткового мозку і панцитопенією в периферичній крові. У пацієнтів з АА часто спостерігаються симптоми анемії, пурпура і геморагії, а також інфекції. Найчастіше АА є набутою й ідіопатичною. Хоча патофізіологія АА є не повністю зрозумілою, той факт, що 80% пацієнтів відповідають на імуносупресивну терапію (ІСТ) антифоноцитарним глобуліном і циклоспорином, вказує на роль імунних механізмів у розвитку захворювання. У багатьох пацієнтів ІСТ дозволяє досягти тривалої виживаності без подій, проте ризик рецидиву, клональної еволюції в мієлодиспластичний синдром або мієлолейкоз залишається високим. У випадках тяжкої АА в дітей і дорослих молодого віку радикальним методом лікування є трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК). Наявні лабораторні та клінічні дані свідчать про те, що в патогенезі набутої АА (НАА) важливу роль відіграє імуноопосередковане пригнічення гемопоезу. Проте в нещодавніх дослідженнях було встановлено, що гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники (ГСК/КП) і мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (МСК-КМ), отримані від пацієнтів з НАА, мають первинний дефект, який робить ці клітини вразливими в умовах недостатності кісткового мозку. У цьому огляді обговорюються останні досягнення в патофізіології НАА з акцентом на дизрегульовані імунні відповіді.**

## Дизрегульовані відповіді Т-клітин

Експериментальні і клінічні дані свідчать про важливу роль CD8<sup>+</sup> Т-клітин (цитотоксичних Т-лімфоцитів, Т-кілерів) у патогенезі НАА. У ранніх дослідженнях було встановлено, що лімфоцити кісткового мозку і периферичної крові пацієнтів з НАА здатні пригнічувати гемопоез *in vitro*. У подальшому виявилось, що лімфоцитами, що пригнічують гемопоез, є CD8<sup>+</sup> олігоклональні (тобто з високообмеженою різноманітністю рецепторів Т-лімфоцитів – ТCR) Т-клітини. У пацієнтів, які відповіли на ІСТ, знижується кількість імунодомінантних клонів і варіабельність ТCR. У момент рецидиву захворювання початкові патогенні домінуючі клони з'являються знову, іноді разом з новими клонами, що корелює з розширенням епітопу імунної відповіді. У деяких випадках клони під час ремісії персистують, що свідчить про толерантність Т-клітин.

Причини активації Т-клітин при НАА не встановлені. Підвищена презентація певних алелів HLA вказує на роль розпізнавання антигенів. Аберантна експресія генів, які відповідають за сигнали TCR, може сприяти дисфункції Т-клітин при НАА. Зокрема, у пацієнтів з НАА значно підвищується експресія генів *CD3γ*, *CD3δ*, *CD3ε* і *CD3ζ* порівняно зі здоровими пацієнтами. Підвищена експресія цих генів при НАА свідчить, що периферичні Т-клітини можуть піддаватися постійній стимуляції, і це призводить до патологічної активації Т-клітин.

У пацієнтів з НАА підвищується кількість і/або функція CD4<sup>+</sup> Т-клітин (Т-хелперів), зокрема таких, що продукують інтерферон-γ – IFNγ (Th1-клітини), інтерлейкін – IL-4 (Th2-клітини), IL-17 (Th17-клітини), а також T<sub>reg</sub>. Giannakoulas і співавт. (2004) встановили, що пацієнти з нелікованою або рефрактерною НАА мають значно підвищену частку нестимульованих Th1-клітин, які продукують IFNα і IL-2, за нормальної кількості Th2-клітин; це призводить до зсуву співвідношення IFNγ/IL-4 у бік Th1-відповіді. У пацієнтів у ремісії також спостерігається підвищення частки Th1-клітин з паралельним збільшенням кількості Th2-клітин і нормальним співвідношенням IFNγ/IL-4. Клональність Th1-клітин, як і CD8<sup>+</sup> Т-клітин, є обмеженою, що свідчить про антиген-обумовлену експансію Th1. Функціонально ці домінуючі CD4<sup>+</sup> Th1-клони при НАА секретують IFNγ і фактор некрозу пухлини (TNF), здатні викликати лізис аутологічних CD34<sup>+</sup> клітин й інгібувати формування їх гемопоетичних колоній.

Регуляторні Т-лімфоцити – це CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> клітини, що відіграють фундаментальну роль в аутоімунітеті. Людські CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> клітини складаються з трьох фенотипово й функціонально відмінних популяцій: CD45RA<sup>+</sup> FoxP3<sup>low</sup> T<sub>reg</sub> – клітин у стані спокою (iT<sub>reg</sub>) й активованих CD45RA<sup>+</sup> FoxP3<sup>high</sup> (aT<sub>reg</sub>), які *in vitro* проявляють супресивну дію, і цитокінсекретуючих CD45RA<sup>+</sup> FoxP3<sup>low</sup> несупресивних T<sub>reg</sub> – клітин. Співвідношення і функції цих субпопуляцій T<sub>reg</sub> варіюють при різних аутоімунних хворобах. У пацієнтів з НАА кількість T<sub>reg</sub> корелює з тяжкістю захворювання; крім того, спостерігається відносно зниження iT<sub>reg</sub> і aT<sub>reg</sub> з підвищенням цитокінсекретуючих не-T<sub>reg</sub> – клітин. Функціонально T<sub>reg</sub> у пацієнтів з НАА мають первинний дефект, а саме порушену здатність до міграції через знижену експресію CXCR4 і зменшену здатність пригнічувати нормальні функції

ефекторних Т-лімфоцитів, зокрема продукцію IFNγ. Пацієнти з більшою кількістю T<sub>reg</sub> краще відповідають на ІСТ.

Th17-клітини – CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити, що секретують IL-17A, – цитокін, який координує запалення тканин шляхом індукції цитокінів (CXCL8, CXCL6, CXCL1), факторів росту (гранулоцитарного колонієстимулюючого і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого факторів) і молекул адгезії (молекула міжклітинної адгезії 1), що посилює наочиснення нейтрофілів і гранулоцитів. IL-17 пов'язаний з багатьма аутоімунними хворобами, зокрема ревматоїдним артритом і запальними захворюваннями кишечника, проте роль цього цитокіну при НАА вивчена недостатньо. Відомо, що в більшості пацієнтів з НАА плазмові рівні IL-17 не підвищуються. У деяких дослідженнях експансія популяції Th17-клітин корелювала з виснаженням натуральних T<sub>reg</sub> у крові, що вказує на зворотний зв'язок між Th17 / CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> FoxP3<sup>+</sup> T<sub>reg</sub> й аутоімунним процесом при НАА.

Загалом наявні дані свідчать, що поєднання експансії Th1, Th2 і, можливо, Th17 зі зниженими або порушеними імунофенотипом і функцією T<sub>reg</sub> бере участь у патогенезі НАА, особливо тяжких і дуже тяжких форм. Експансія Th1-клітин, імовірно, є антигеносередкованою, Th17-клітини можуть безпосередньо або опосередковано модулювати Th1-клітини, а присутність дисфункціональних T<sub>reg</sub> – клітин може посилювати цю аутоімунну відповідь. Специфічні аутоантигени, які спричиняють аберантні імунні відповіді проти ГСК/КП при НАА, дотепер не встановлені.

## Вроджений імунітет

Більшість досліджень НАА були спрямовані на вивчення Т- і В-клітин, проте останнім часом все більше доказів свідчать, що в патогенезі захворювання також може брати участь дисфункціональний вроджений імунітет.

У низці досліджень було встановлено, що в пацієнтів з НАА зменшуються кількість і активність натуральних кілерів (NK), а відновлення цитотоксичності NK-клітин корелює з відновленням гемопоезу після ІСТ. Дефіцит цитолітичної активної NK може бути наслідком мутації гена перфоруїну або пригнічення аутологічних гранулоцитів.

У пацієнтів з НАА визначається дефіцит стресіндуцибельних лігандів NKG2D, зокрема UL16-зв'язувальних білків ULBP1, ULBP2 і ULP3, а також білка MICA на гранулоцитах і клітинах кісткового мозку, при цьому рівень експресії цих лігандів позитивно корелює з недостатністю кісткового мозку й адекватною відповіддю на ІСТ. Ідентифікація лігандів NKG2D може бути корисною в ранній діагностиці імуноопосередкованого ураження кісткового мозку і прогнозуванні відповіді на ІСТ.

## Мієлосупресивні цитокіни

Аутореактивні Т-клітини в пацієнтів з НАА секретують прозапальні цитокіни, зокрема IFNγ і TNF, що призводить до підвищення рівнів цих цитокінів у кістковому мозку і периферичній крові. IFNγ і TNF знижують формування колоній гемопоетичних клітин-попередників внаслідок індукції апоптозу CD34<sup>+</sup> клітин Fas-Fas-лігандним та/або TNF-обумовленим апоптозіндукуючим лігандним (TRAIL) шляхом. Присутність внутрішньоклітинного IFNγ у Т-клітинах у крові і кістковому мозку пацієнтів з НАА може слугувати предиктором відповіді на ІСТ, а також індикатором розвитку рецидиву. Натомість внутрішньоклітинна експресія TNF у Т-клітинах кісткового мозку асоціюється з негативними клінічними результатами.

Трансформуючий фактор росту β<sub>1</sub> (TGFβ<sub>1</sub>) – це один багатofункціональний цитокін, який бере участь у гемопоезі. У пацієнтів з НАА часто визначаються генотипи, які асоціюються з високою продукцією TGFβ<sub>1</sub>, особливо генотип -509 TT, проте в деяких випадках може спостерігатися зниження рівнів TGFβ<sub>1</sub> у крові і кістковому мозку. Такі поліморфізми TGFβ<sub>1</sub>, як -590 C/T rs1800469 і P10L C/T rs1800470, не впливають на схильність до НАА, хоча можуть асоціюватися з кращою відповіддю на ІСТ.

## Гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники

Нещодавні дослідження свідчать, що в певних підгрупах пацієнтів з НАА до основного патофізіологічного механізму захворювання – імуноопосередкованого руйнування ГСК/КП – може приєднуватися ще один механізм, а саме первинний дефект ГСК/КП.

Так, у деяких пацієнтів з НАА, особливо в тих, які не відповідають на ІСТ, спостерігається значне зменшення довжини теломер в лейкоцитах. Мутації в генах теломерного

комплексу, зокрема теломерного РНК-компонента (*TERC*) і теломерної зворотної транскриптази (*TERT*), порушують здатність підтримувати довжину теломери, що призводить до зниження здатності до проліферації і виживаності гемопоетичних клітин та, як наслідок, до зменшення пулу ГСК. У разі дії зовнішнього чинника, що викликає імуноопосередковане руйнування ГСК, пацієнти з такими мутаціями можуть бути більш вразливими до розвитку недостатності кісткового мозку і неадекватно відповідати на ІСТ.

Проте більшість хворих на АА зі скороченими теломерами не мають відомих мутацій, які відповідають за таке скорочення, що вказує на залучення інших генів та/або зовнішніх факторів. Прискорене скорочення теломер у деяких нелікованих або рефрактерних до лікування пацієнтів з НАА може бути наслідком підвищеної проліферації ГСК/КП, подібно до такої в пацієнтів після алогенної ТГСК, коли обмежений клональний гемопоез і «регенеративний стрес» призводять до хромосомної нестабільності ГСК/КП. При цьому менша довжина теломер корелює зі стійкою цитопенією після ІСТ, підвищеним ризиком рецидиву, клональною еволюцією, моносомією 7 і зниженою загальною виживаністю.

Незалежно від етіології зменшення довжини теломер, у пацієнтів з НАА більш короткі й дисфункціональні теломери не лише обмежують проліферацію нормальних ГСК/КП, а й спричиняють хромосомну нестабільність і схильність до злоякісної трансформації. При НАА критично мала довжина теломер може слугувати біомаркером клональної еволюції до моносомії 7.

У пацієнтів з НАА CD34<sup>+</sup> ГСК/КП демонструють значно знижену регуляцію генів контрольних точок клітинного циклу, зокрема генів, які кодуєть циклінозалежну кіназу 6 (CDK6), CDK2, цикліни E і A, комплементарну групу G анемії Фанконі (FANCG), генів *c-myb* і *c-myc*. Це може пояснювати нездатність ГСК/КП до повної реплікації і компенсації імуноопосередкованого пошкодження, а також появу передракових або анеуплоїдних клітин у пацієнтів з АА, які залишаються вразливими до розвитку мієлодисплазії та мієлолейкозу навіть через багато років після гематологічного відновлення завдяки ІСТ.

У багатьох пацієнтів з НАА визначаються набуті соматичні мутації в генах, пов'язаних з мієлоїдними злоякісними процесами, зокрема *ASXL1*, *DNMT3A*, *TET2* і *BCOR*; наявність таких мутацій є предиктором високого ризику трансформації у мієлодиспластичний синдром або гострий мієлолейкоз.

## Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку

МСК-КМ є ключовими клітинами-попередниками мікросередовища кісткового мозку, які відіграють важливу роль у довгостроковому підтриманні гемопоезу. МСК-КМ диференціюються в низку стромальних клітин, що становлять нішу ГСК. Своєю функцією МСК-КМ і диференційовані стромальні пухлини здійснюють шляхом продукції і секреції цитокінів, хемокінів і молекул екстрацелюлярного матриксу. МСК чинять виражені імуносупресивні ефекти на Т-клітини, NK і антигенпрезентуючі клітини, тож вони можуть залучатися до патогенезу АА.

У низці досліджень було продемонстровано, що МСК з апластичного кісткового мозку мають первинні та/або вторинні дефекти, зокрема знижений проліферативний і клоногенний потенціал, підвищений апоптоз, аберантну диференціацію, а також неадекватне пригнічення активації Т-клітин, продукції TNF і IFNγ. Цікаво, що функціональний дефіцит МСК-КМ щодо зниження праймування, проліферації і вивільнення цитокінів Т-клітин персистує нескінченно довго після ІСТ, проте може нормалізуватися після трансплантації кісткового мозку.

Профілювання експресії генів МСК-КМ, отриманих від пацієнтів з НАА, дозволило визначити значну різницю в експресії великої кількості генів, залучених до клітинного циклу, поділу клітин, хемотаксису, передачу сигналів адипогенезу й диференціації ГСК. Наприклад, у пацієнтів з АА експресія гена, що кодує GATA-зв'язувальний протеїн 2 (GATA2; транскрипційний фактор, необхідний для утворення і нормального функціонування ГСК/КП), знижується не лише в ГСК/КП, а й у МСК-КМ. У дітей з АА також спостерігається значне зниження експресії *CXCL12* у МСК-КМ, що асоціюється зі зниженням виживаності і потенціалу до диференціації цих клітин. Одночасна трансплантація ГСК/КП й алогенних МСК, отриманих з кісткового мозку або пуповинної крові, зменшувала ризик хвороби «трансплантат проти хазяїна» і покращувала стромальну функцію в пацієнтів з АА. Ці дані не лише підтверджують імуномодулюючі властивості МСК, а й надають непрямі докази того, що МСК-КМ можуть брати участь у патогенезі АА.

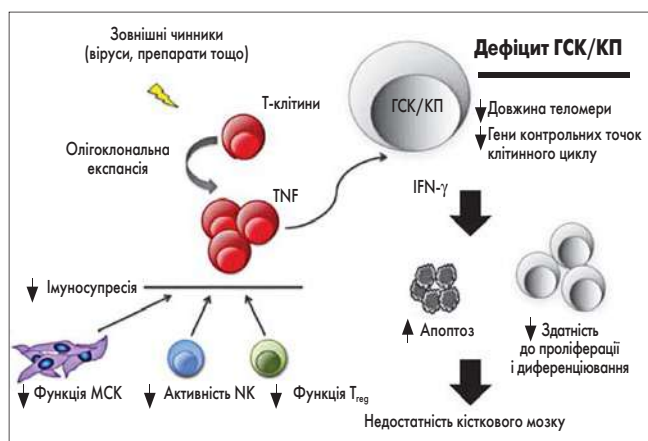
## Висновки

Патологічно змінена імунна регуляція при НАА, що залучає CD8<sup>+</sup> Th1, T<sub>reg</sub> і клітини вродженого імунітету, призводить до деструкції ГСК/КП (рис.). Антигени, які беруть участь у цьому процесі, дотепер не встановлені. Первинний дефект ГСК/КП, присутній у пацієнтів з НАА, поглиблює недостатність кісткового мозку. Хоча сучасне лікування дозволяє значно поліпшити прогноз захворювання, для кращого розуміння патофізіологічних механізмів і створення більш ефективних препаратів необхідні подальші дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції.

Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. Clin Exp Immunol, 2015 Jun; 180 (3): 361-70.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



**Рис. Імуноопосередковане руйнування ГСК/КП. Після дії зовнішніх чинників у пацієнтів з НАА розвиваються патологічні імунні відповіді, які включають олігоклональну експансію Т-клітин і патологічну продукцію мієлосупресивних цитокінів, зокрема IFNγ і TNF, що призводить до апоптозу ГСК/КП. Дефектні T<sub>reg</sub>, NK і МСК не здатні пригнічувати дизрегульовані імунні відповіді. Первинний дефект ГСК/КП ще більше поглиблює недостатність кісткового мозку**



**К.В. Харченко**, к. мед. н., завідувач відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру;  
**Г.О. Вакулєнко**, професор кафедри онкології НМУ імені О.О. Богомольця;  
**О.М. Ключов**, головний лікар Київського міського клінічного онкологічного центру

# Малоінвазивна хірургія — потенційний стандарт хірургічного лікування в онкогінекології

**Основним методом лікування онкогінекологічної патології є хірургічний. Зважаючи на поширеність злоякісних новоутворень жіночих внутрішніх статевих органів, актуальним залишається удосконалення наявних та пошук нових методів оперативного лікування. Дедалі більшого поширення набувають ендоскопічні методики. Ця тенденція завдячує не лише технічному прогресу, а й накопиченому досвіду, який підтверджує безпечність та ефективність малоінвазивних втручань.**

## Історія й термінологія

Перші спроби ендоскопічного обстеження людського тіла датуються V ст. до н.е.: ще в Давній Греції були розроблені й описані інструменти для візуалізації піхви та прямої кишки, які мало чим відрізнялися від сучасних аналогів. Гіппократ (460-377 рр. до н.е.) повідомляв про використання дзеркала для огляду прямої кишки та ексцизії кондилом. Аналогічний інструментарій застосовувався за часів Галена (129-201). Натомість дуже мало доказів використання ендоскопічного інструментарію протягом Середньовіччя. Арабська медична школа, яка активно розвивалася в той час, була обмежена релігією, що забороняла ендоскопічне вагінальне чи ректальне обстеження. Проте арабський лікар Альбукасім (980-1037) на теренах Європи розробив дзеркало, яке освітлювалося набором рефлекторів. Пізніше аналогічний пристрій описав італійський лікар Аранці (1530-1589) [1].

Сам термін «ендоскопія» до XIX ст. не згадується. Вперше його застосували Р. Bozzini (1773-1809), А.І. Desormeaux (1815-1894), J. Mikulicz (1850-1905) та ін., які намагалися використовувати природне чи штучне освітлення для огляду природних отворів людини. Еволюція інструментарію та поширення техніки ендоскопічних досліджень призвели до широкого вжитку терміна «ендоскопія». Н.С. Jacobaeus (1879-1937) був першим, хто виконав ендоскопічне дослідження грудної та черевної порожнин у людини, авторська назва такого втручання — «лапароторакокопія» (1911). Подальші публікації інших авторів містили інші терміни — «перитонеоскопія» та «целіоскопія», які з часом були повністю замінені на «лапароскопію» [1].

Р. Palmer наприкінці 40-х рр. XX ст. був основним промотором лапароскопічних втручань у гінекології, а у 1962 р. виконав трубку фульгурацію. Вагомий внесок у розвиток лапароскопії зроблено винахідниками холодного світла та волоконної оптики у 1950-х рр. Ера відеолапароскопії розпочалась у 1962 р., коли американський хірург G. Vesey запропонував приєднати до лапароскопа камеру. Ця ідея перетворила лапароскопію з простої діагностичної техніки на лікувальну. На початку свого розвитку лапароскопія використовувалася переважно в гінекології, де її переваги були очевидними, і більшість провідних експертів того часу були гінекологами. Однією з найвизначніших постатей є С. Nezhat,

який активно розвивав відеолапароскопію, незважаючи на технічні складнощі, що виникали при роботі з обладнанням того часу [2, 3].

Наразі під «ендоскопією» розуміють хірургічну діагностичну техніку, а «лапароскопія» є різновидом ендоскопічних втручань. З розвитком ендоскопічної хірургії пов'язано виникнення протягом останніх десятиліть таких видів втручань, як транслімінальна хірургія, однопортові лапароскопічні втручання, робот-асистована хірургія та інші.

## Сьогодення

Американська асоціація гінекологів-лапароскопістів (AAGL) у 2010 р., ґрунтуючись на результатах численних досліджень, дійшла висновку, що переважна більшість гістеректомій з приводу доброякісної патології повинна виконуватися лапароскопічно [49].

Згідно з результатами опитування членів Товариства гінекологів-онкологів (SGO), 83% онкогінекологів виконують малоінвазивні оперативні втручання, а 75,4% застосовують їх у >50% клінічних випадках. L.B. Conrad та співавт. (2015) зробили порівняння з результатами 2007 р. і виявили тенденцію до зростання кількості щомісячних лапароскопічних втручань серед респондентів. Зросла частка спеціалістів, які виконують як лапароскопічне стадіювання при раку ендометрію (з 72,2 до 85,0%,  $p<0,0001$ ), раку яєчника (з 61,9 до 72,4%,  $p=0,004$ ), раку шийки матки — РШМ (з 42,1 до 56,1%,  $p=0,0003$ ), так і радикальні втручання з приводу РШМ (з 37,7 до 81,6%,  $p<0,0001$ ), раку ендометрію та раннього раку яєчника («завжди» або «завжди», авт.) [4].

## Рак шийки матки

Для РШМ статус лімфатичних вузлів є незалежним прогностичним фактором, який відіграє важливу роль у плануванні ад'ювантного лікування. Ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) не є досконалими методами для діагностики лімфогенного метастазування. Частота метастатичного ураження при Іа1 стадії коливається в межах 0,1-2,6%, тому рутинна лімфаденектомія у такому випадку не виправдана [17]. При Іа2 стадії і більшому поширенні пухлинного процесу зростає частота ураження лімфатичних вузлів. Лапароскопічне стадіювання з експрес-патогістологічним визначенням N критерію є перспективним і може впливати

на тактику лікування хворої. За даними систематичного огляду, 4-35% гістологічно підтверджених випадків метастатичного ураження поперекових лімфатичних вузлів було пропущено за результатами КТ, МРТ чи позитронно-емісійної та комп'ютерної томографії — ПЕТ-КТ [23].

За спостереженнями S. Marnitz і співавт. (2012), при Іа1-Іа2 стадії РШМ ( $n=448$ ) у 12% хворих було діагностовано вторинне ураження лімфатичних вузлів, що дало підстави для відмови від виконання радикальної гістеректомії та зміни тактики лікування [18]. У проспективному дослідженні J.B. Schlaerth і співавт. (2002;  $n=73$ ; Група з онкологічної гінекології — GOG) аналогічний показник становив 23,3% [21].

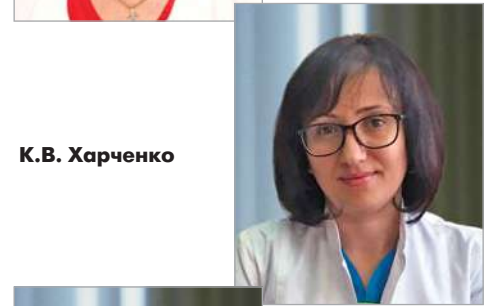
Перші дослідницькі групи доводили можливість виконання адекватного об'єму лімфодисекції лапароскопічно, як референтний метод застосовувалася лапаротомна ревізія та, за наявності, видалення залишкових лімфатичних вузлів. У середньому їх кількість збільшувалася на 2,8. Проте в жодному випадку в залишених лімфатичних вузлах не було діагностовано наявності вторинного ураження [19, 20].

Більш пізні публікації наводять результати щодо можливості видалення більшої кількості лімфатичних вузлів лапароскопічно порівняно з відкритим доступом (25,5 проти 22;  $p=0,01$ ) та зниження частоти локальних рецидивів (5,3 проти 17,2%;  $p=0,018$ ) [22]. Це доводить високу прецизійність ендоскопічних технологій та раціональність їх застосування в хірургічному лікуванні хворих на РШМ. Окрім цього, сексуальна активність через 6 міс після лапароскопічних втручань значно краща, ніж після хірургічного втручання [16].

Метааналіз Y.Z. Wang і співавт. (2015;  $n=1539$ ) показує значно меншу інтраопераційну крововтрату (у середньому на 268,4 мл;  $p<0,01$ ), зниження ризику післяопераційних ускладнень (відносний ризик — ВР — 0,46; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,34-0,63) та тривалості госпіталізації (у середньому на 3,22 дні;  $p<0,01$ ) при лапароскопічних втручаннях порівняно з лапаротомними. Кількість видалених лімфатичних вузлів, частота інтраопераційних ускладнень та чистота країв резекції суттєво не розрізнялися між групами. Показники загальної (ВР 0,91; 95% ДІ 0,48-1,71;  $p=0,76$ ) та безрецидивної (ВР 0,97; 95% ДІ 0,56-1,68;  $p=0,91$ ) виживаності також були без суттєвих відмінностей [48].



Г.О. Вакулєнко



К.В. Харченко



О.М. Ключов

## Рак ендометрію

J.D. Wright і співавт. (2012), спираючись на базу даних Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), виконали аналіз результатів лікування хворих на рак ендометрію ( $n=8545$ ) протягом 1997-2005 рр. Частка лапароскопічно прооперованих хворих була незначною (6,2%;  $n=527$ ), що відображає період становлення та впровадження ендоскопічних хірургічних технологій у лікування онкологічних хворих. Сильний бік цього дослідження представлений аналізом віддалених результатів: доступ для виконання гістеректомії (відкритий чи лапароскопічний) не впливав на канцер-специфічну виживаність хворих з І стадією раку ендометрію [5].

Аналогічний аналіз даних SEER, виконаний J.D. Wright і співавт. у 2016 р. ( $n=6304$ ), підтвердив тенденцію до впровадження малоінвазивних втручань: їх частка зросла з 9,3 до 61,7% протягом 2006-2011 рр. Автори пояснюють цей феномен активним розвитком не лише лапароскопії, а й робот-асистованих хірургічних втручань. Дослідниками доведена нижча частота ускладнень (22,7 проти 39,7%;  $p<0,001$ ) та аналогічна загальна (ОР 0,89; 95% ДІ 0,75-1,04) та канцер-специфічна (ОР 0,83; 95% ДІ 0,59-1,16) смертність при малоінвазивних втручаннях порівняно з лапаротомними [53].

Н. Не і співавт. (2013) представили результати систематичного огляду, який базувався на 9 рандомізованих контрольованих дослідженнях. Показано, що лапароскопічна хірургія має переваги над відкритою завдяки коротшій у середньому на 3,42 дні тривалості госпіталізації ( $p<0,01$ ), нижчій частоті післяопераційних ускладнень (15,8 проти 23,4%;  $p<0,01$ ), хоча й характеризується вищою частотою інтраопераційних ускладнень (9,4 проти 7,0%;  $p=0,02$ ) та більшою в середньому на 32,73 хв тривалістю оперативного втручання ( $p<0,01$ ). Показники 3-річної загальної (87,0 проти 88,0%;  $p=0,77$ ) та безрецидивної виживаності (87,5 проти 88,0%;  $p=0,89$ ) достовірних відмінностей не мали [24].

Аналіз виживаності хворих, включених у дослідження GOG LAP2,

Продовження на стор. 44.



**К.В. Харченко**, к. мед. н., завідувач відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру;  
**Г.О. Вакулєнко**, професор кафедри онкології НМУ імені О.О. Богомольця;  
**О.М. Ключов**, головний лікар Київського міського клінічного онкологічного центру

## Малоінвазивна хірургія – потенційний стандарт хірургічного лікування в онкогінекології

Продовження. Початок на стор. 43.

показав, що лапароскопія не поступається лапаротомній хірургії, 5-річна загальна виживаність становила 89,8% в обох групах [25].

Результати Кокранівського огляду (n=3644) підводять достатню доказову базу під твердження про аналогічність онкологічних результатів при лапароскопічних та відкритих втручаннях (ВР 1,14; 95% ДІ 0,62-2,10 та ВР 1,13; 95% ДІ 0,90-1,42 для загальної та безрецидивної виживаності відповідно). При цьому відзначається суттєве зниження частоти післяопераційних ускладнень та тривалості госпіталізації [34].

Частим коморбідним фактором у хворих на рак ендометрію є ожиріння, яке може ускладнювати оперативне втручання, супроводжується підвищеним анестезіологічним ризиком та потенційно вищим рівнем післяопераційних ускладнень. Лапароскопічні втручання можуть бути виконані у >88% пацієток з ожирінням з прийнятним рівнем післяопераційних ускладнень та значно меншою частотою ускладнень з боку рани. Н. Mahdi і співавт. (2014) повідомляють, що частота післяопераційних ускладнень при лапароскопічних втручаннях не залежала від індексу маси тіла хворої. Лапароскопія дозволяє нівелювати вплив ожиріння (у тому числі й морбідного) на якість хірургічного лікування [12, 26, 27].

Іншим фактором ризику при раку ендометрію є вік хворої. За даними світової наукової літератури, лапароскопія може бути безпечно виконана в пацієток літнього віку з коротшим терміном госпіталізації, меншою крововтратою та результатами лікування, що відповідають таким у пацієток молодшого віку [28, 29].

### Рак яєчника

Хірургічне стадіювання при раку яєчника призводить до збільшення стадії у 16-39,5% пацієток з ранньою формою захворювання [30]. Лапароскопічне комплексне стадіювання щонайменше еквівалентне лапаротомному, а то й перевершує його завдяки більш чіткій візуалізації парієтальної очеревини (у тому числі й діафрагмальної поверхні), можливості оптичного збільшення та кращій ідентифікації анатомічних структур. Лапароскопія дозволяє діагностувати дрібні пухлинні дисеміанти (канцероматоз), які значно гірше діагностуються за допомогою інструментальних методів на доопераційному етапі [55, 56].

Діагностична лапароскопія має цінність не лише для визначення контингенту хворих, яким доцільне проведення додаткової системної протипухлинної терапії, але і для відбору пацієток, яким можливо виконати хірургічне циторедуктивне втручання в оптимальному об'ємі. Останній, у свою чергу, є одним з основних прогностичних факторів, який позитивно впливає на успішність лікування

хворих на рак яєчника. Прогностична точність позитивного висновку діагностичної лапароскопії складає 91,3%. Лапароскопія як більш об'єктивний порівняно з прогностичними шкалами метод дозволяє у 21,7% випадків перевести пацієток із групи нерезектабельних у групу резектабельних, у 32% випадків – навпаки [57].

На противагу РШМ та раку ендометрію, відносно незначна кількість досліджень присвячена циторедуктивній лапароскопії при раку яєчника. За результатами Кокранівських оглядів не виявлено жодних досліджень

достатнього ступеня доказовості як для ранніх, так і для поширених форм раку яєчника [31, 33].

G. Vogani і співавт. (2014) представили метааналіз 5 порівняльних досліджень з включенням власних результатів лапароскопічного лікування пацієток. Автори зазначають різницю в середніх показниках щодо зменшення крововтрати (175,7 мл), більшу тривалість оперативного втручання (16,8 хв), коротший термін госпіталізації (3,3 дня), більш ранній початок хіміотерапевтичного лікування (4,9 дня), зниження частоти

післяопераційних ускладнень (5,3 проти 20,3%; ВР 0,25; 95% ДІ 0,12-0,53) у групі лапароскопічних втручань. При цьому була відсутня різниця в частоті інтраопераційних ускладнень (2,0 проти 0,8%; ВР 2,47; 95% ДІ 0,5-12,2), розривів капсули (7,2 проти 9,5%; ВР 0,78; 95% ДІ 0,35-1,73) та рецидивування (5,3 проти 8,3%; ВР 0,5; 95% ДІ 0,21-1,21) [32].

### Біопсія сигнального лімфатичного вузла

Концепція сигнального лімфатичного вузла при солідних пухлинах була описана наприкінці ХХ ст. та отримала активний розвиток протягом останніх десятиліть. Сигнальний лімфатичний вузол – предиктор статусу лімфатичного колектора. Його ідентифікація та біопсія дозволяють індивідуалізувати хірургічну тактику, обґрунтовано уникаючи лімфодисекції та пов'язаних з ними ускладнень у відповідній категорії пацієнтів, або виконувати стандартні чи, навпаки, розширені лімфодисекції за показаннями.

У світовій науковій літературі описані різноманітні методики ідентифікації та біопсії сигнального лімфатичного вузла, у тому числі і в онкогінекологічних хворих. Цікавою з огляду на специфіку лапароскопічних втручань є методика з використанням флуоресцентних барвників (наприклад, індоціаніна зеленого).

Лімфатичний відтік від шийки матки відбувається поетапно до тазових лімфатичних вузлів, потім до поперекових. З метою ідентифікації сигнальних лімфатичних вузлів застосовується введення контрасту в шийку матки. За даними метааналізу Y. Wu і співавт. (2013), біопсія сигнального лімфатичного вузла дозволяє визначити 92,2% випадків метастатичного ураження з чутливістю методу 88,8% та прогностичною цінністю негативного результату 95,0% [42]. Зниження частоти хибнонегативних результатів досягається при білатеральному стадіюванні, а також у пацієток з розміром пухлини <2 см [43, 44].

При раку ендометрію лімфатичний відтік є більш складним, оскільки відбувається одночасно до тазових та поперекових лімфатичних вузлів. Це пояснює варіабельність технік введення контрасту (інтрацервікально, гістероскопічно, субсерозно, у модифікаціях чи комбінаціях) та, відповідно, їх результатів. Частота ідентифікації, хибнопозитивних та хибнонегативних результатів коливається в межах 40-100%, 0-50% та 0-33% відповідно [45, 46]. Зазначений діапазон інформативності характерний для ранніх досліджень.

Результати метааналізу Н. Lin і співавт. (2017; n=2236) вказують на прогрес у розвитку концепції сигнального лімфатичного вузла при раку ендометрію. Рівень ідентифікації склав 83% (з використанням флуоресцентних барвників – 93%), чутливість – 91%. Отримані у цієї категорії хворих результати є вагомими доказами на користь зазначеної концепції [47].

### Port-site метастазу

Загалом їх частота є незначною і складає 0,1-0,43% при раку шийки матки і 0,06-0,33% при раку ендометрію [35, 36]. За даними систематичного огляду, який включав 397 первинних результатів досліджень, метастатичне ураження трокарних ран спостерігалось у 12 випадках [39]. Частота port-site метастазів при раку яєчника склала 0,89% [41]. З іншого боку, I. Vergote і співавт. (2005)

Таблиця. Вартість лікування залежно від оперативного доступу

Автор, рік	Країна	Середня вартість втручань		P
		лапаротомних	лапароскопічних	
N.M. Spirtos і співавт. (1996) [14]	США	Загальна (дол. США)		p<0,004
		19158	13809	
D.R. Scribner і співавт. (1999) [13]	США	Загальна (дол. США)		p>0,05
		5331	5198	
G.H. Eltabbakh і співавт. (2000) [12]	США	Загальна (дол. США)		p=0,295
		11879	13003	
M.C. Bell і співавт. (2008) [11]	США	Загальна (дол. США)		p=0,0001
		12944	7570	
J.C. Barnett і співавт. (2010) [10]	США	Загальна з соціальної перспективи (дол. США)		ND
		12847	10128	
		Загальна з лікарняної перспективи (дол. США)		
		7009	6581	
J.D. Wright і співавт. (2012) [51]	США	Загальна (дол. США)		p<0,0001
		9618	11774	
X. Yu і співавт. (2013) [7]	США	Загальна (дол. США)		ND
		36492	37202	
S. Kondalsamy-Chennakesavan і співавт. (2011) [9]	Австралія	Загальна (австрал. дол.)		ND
		17657	13612	
		Злоякісні новоутворення (австрал. дол.)		
		19168	12300	
Y.J.J. Rhou і співавт. (2013) [6]	Австралія	Загальна (австрал. дол.)		p<0,0001
		8647	6797	
		Інтраопераційна (австрал. дол.)		
		2793	3793	
		Післяопераційна (австрал. дол.)		
		5853	3004	
M. Lee і співавт. (2011) [8]	Корея	Загальна (дол. США)		p=0,031
		8218	9893	
Z. Lu і співавт. (2012) [52]	Китай	Загальна (дол. США)		p<0,001
		1638	2073	
P.J. Coronado і співавт. (2012) [50]	Іспанія	Загальна (євро)		p=0,394
		4681	4594	
S. Baffert і співавт. (2015) [16]	Франція	Загальна (євро)		p=0,8156
		10991	11262	
A. Pellegrino і співавт. (2016) [15]	Італія	Загальна (євро)		ND
		2846	2053	



повідомляють про рівень 17% при поширених формах раку яєчника [38]. F. Heitz і співавт. (2010) показали ще вищі результати – 47%, при цьому медіана безрецидивного періоду склала 31 день [40]. Медіана часу розвитку метастатичного ураження троакарних ран, за даними P.T. Ramirez і співавт. (2004), коливається від 17 днів (4-730 днів) для раку яєчника до 13,5 міс (6-21 міс) для раку ендометрію [37]. Вторинне ураження троакарних отворів при раку яєчника не мало прогностичного значення [38, 40]. O. Zivanovic і співавт. (2008) розподілили випадки port-site метастазування залежно від часу виникнення і показали, що граничне значення тривалості безрецидивного періоду в 7 міс має прогностичне значення (зменшення медіани виживаності з 37 до 12 міс при короткому безрецидивному періоді;  $p=0,004$ ) [35].

### Вартість лікування

Різними авторськими колективами проведено порівняльний аналіз витрат при відкритих та лапароскопічних втручаннях для різного контингенту онкогінекологічних хворих (табл.). Результати цього аналізу різняться у цифрових значеннях, що в першу чергу пов'язано з різноманіттям національних систем охорони здоров'я, а також з методологією аналізу.

Згідно з даними дослідження Y.J.J. Rhou і співавт. (2013), проведеного в Австралії, витрати лікарні були більшими при виконанні відкритих гістеректомій порівняно з лапароскопічними ( $p<0,0001$ ). Інтраопераційні затрати були вищими для лапароскопії, проте вартість післяопераційного лікування значно перевищувала таку в групі відкритих втручань, що не лише не компенсувало сумарні витрати, а й призводило до їх збільшення ( $p<0,0001$ ) [6].

Результати дослідження X. Yu і співавт. (2013) мають описовий характер, тому оцінити відмінності між показниками неможливо [7]. Що стосується аналізу M. Lee і співавт. (2011), то трактування відмінностей у вартості лікування залежить від порогового значення  $p$ , яким користується читач. Якщо цей показник складає менше 0,05, то відмінності можна трактувати як суттєві і робити висновок про вищу вартість лапароскопічного лікування. У разі використання значення  $p<0,01$  відмінності між групами порівняння відсутні [8].

На окрему увагу заслуговує робота S. Kondalsamy-Chennakesavan і співавт. (2011), в якій представлено загальне порівняння вартості лікування не тільки залежно від оперативного доступу, а й з урахуванням частоти післяопераційних ускладнень та локалізацій онкогінекологічної патології. Відзначено, що загальна вартість та частота ускладнень (і, відповідно, пов'язаних з ними лікарняних витрат) були нижчими при лапароскопічних втручаннях. Незалежно від техніки оперативного втручання, вартість лікування була вищою у пацієнок, хворих на рак яєчника, проте первинна локалізація не є сильним предиктором для показника витрат. Автори доходять висновку, що при лапаротомному доступі (який за неускладненого перебігу характеризується більшими витратами), незалежно від інших факторів ризику, спостерігається значне зростання частоти післяопераційних ускладнень та вартості лікування, а впровадження

лапароскопічних втручань має доказове підґрунтя для підвищення якості хірургічної допомоги та її фінансової складової [9].

Лапароскопія – найдешевший варіант хірургічного лікування раку ендометрію, який, завдяки швидкому поверненню до звичного способу життя, є оптимальним із соціальної точки зору [10]. Навіть у пацієнок з індексом маси тіла понад  $28 \text{ кг/м}^2$  можливе проведення хірургічного втручання з кращими післяопераційними результатами при аналогічній вартості [11].

За результатами проспективного багаточентрового дослідження, лапароскопія при аналогічних з лапаротомним втручанням затратах дозволяє виконати повноцінне хірургічне втручання у хворих на РШМ і забезпечує значно кращу якість життя пацієнок у післяопераційному періоді [16].

Іншим варіантом економічно обґрунтованого застосування лапароскопії може бути оваріальна абляція, яка у 97,2% випадків є більш ефективною за терапію гозереліном для перименопаузальних хворих на рак молочної залози. Інкрементальний коефіцієнт ефективності затрат на лікування при цьому становить 7849 доларів США, а вартість лікування гозереліном протягом  $\geq 2$  років перевищує таку для лапароскопічної оваріальної абляції [54].

### Висновки

Зміна парадигми хірургічного лікування онкогінекологічних хворих відбулася завдяки розвитку ендоскопічних втручань, удосконаленню лапароскопічного інструментарію та хірургічних навичок. Результати численних досліджень доводять, що лапароскопічні операції, порівняно з лапаротомним хірургічним доступом, супроводжуються меншою частотою ускладнень, дозволяють виконувати адекватні об'єми хірургічних втручань і забезпечують оптимальний онкологічний результат. З огляду на істотне скорочення періоду реабілітації хворих, кращу якість життя та значно коротші строки повернення до звичної життєдіяльності, розвиток і впровадження малоінвазивних втручань у практику лікування онкогінекологічного контингенту швидко можуть перетворити їх на стандарт хірургічного лікування.

### Література

- Antoniou S.A., Antoniou G.A., Koutras C. et al. Endoscopy and laparoscopy: a historical aspect of medical terminology. *Surg Endosc*, 2012 Dec; 26(12): 3650-4.
- Arezzo A. The past, the present, and the future of minimally invasive therapy in laparoscopic surgery: a review and speculative outlook. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2014 Oct; 23(5): 253-60.
- Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C. Operative laparoscopy (minimally invasive surgery): state of the art. *J Gynecol Surg*, 1992 Fall; 8(3): 111-41.
- Conrad L.B., Ramirez P.T., Burke W. et al. Role of minimally invasive surgery in gynecologic oncology: An updated survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer*, 2015 Jul; 25(6): 1121-7.
- Wright J.D., Neugut A.I., Wilde E.T. et al. Use and benefits of laparoscopic hysterectomy for stage I endometrial cancer among medicare beneficiaries. *J Oncol Pract*, 2012 Sep; 8(5): e89-99.
- Rhou Y.J., Pather S., Loadsman J.A. et al. Direct hospital costs of total laparoscopic hysterectomy compared with fast-track open hysterectomy at a tertiary hospital: a retrospective case-controlled study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015 Dec; 55(6): 584-7.
- Yu X., Lum D., Kiet T.K. et al. Utilization of and charges for robotic versus laparoscopic versus open surgery for endometrial cancer. *J Surg Oncol*, 2013 May; 107(6): 653-8.
- Lee M., Kim S.W., Paek J. et al. Comparisons of surgical outcomes, complications, and costs between laparotomy and laparoscopy in early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2011 Feb; 21(2): 251-6.

- Kondalsamy-Chennakesavan S., Gordon L.G., Sanday K. et al. Hospital costs associated with adverse events in gynecological oncology. *Gynecol Oncol*, 2011 Apr; 121(1): 70-5.
- Barnett J.C., Judd J.P., Wu J.M. et al. Cost comparison among robotic, laparoscopic, and open hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2010 Sep; 116(3): 685-93.
- Bell M.C., Torgerson J., Seshadri-Kreadon U. et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol*, 2008 Dec; 111(3): 407-11.
- Eltabbakh G.H., Shamoni M.I., Moody J.M. et al. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol*, 2000 Sep; 78(3 Pt 1): 329-35.
- Scribner Jr. D.R., Mannel R.S., Walker J.L. et al. Cost analysis of laparoscopy versus laparotomy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1999 Dec; 75(3): 460-3.
- Spirtos N.M., Schlaerth J.B., Gross G.M. et al. Cost and quality-of-life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1996 Jun; 174(6): 1795-9; discussion 1799-800.
- Pellegrino A., Damiani G.R., Fachechi G. et al. Cost analysis of minimally invasive hysterectomy vs open approach performed by a single surgeon in an Italian center. *J Robot Surg*, 2017 Jun; 11(2): 115-121.
- Baffert S., Alran S., Fourchette V. et al. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: A multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life. *Eur J Surg Oncol*, 2016 Mar; 42(3): 391-9.
- Lee K.B., Lee J.M., Park C.Y. et al. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 2006; 16: 1184-7.
- Marnitz S., Kohler C., Affonso R.J. et al. Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology*, 2012; 83: 346-53.
- Childers J.M., Hatch K., Surwit E.A. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1992; 47: 38-43.
- Fowler J.M., Carter J.R., Carlson J.W. et al. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study. *Gynecol Oncol*, 1993; 51: 187-92.
- Schlaerth J.B., Spirtos N.M., Carson L.F. et al. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy followed by immediate laparotomy in women with cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*, 2002; 85: 81-8.
- Van de Lande J., von Mensdorff-Pouilly S., Lettinga R.G. et al. Open versus laparoscopic pelvic lymph node dissection in early stage cervical cancer: no difference in surgical or disease outcome. *Int J Gynecol Cancer*, 2012; 22: 107-14.
- Smits R.M., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 973-83.
- He H., Zeng D., Ou H. et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013; 20: 413-23.
- Walker J.L., Piedmonte M.R., Spirtos N.M. et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*, 2012; 30: 695-700.
- Tinelli R., Litta P., Meir Y. et al. Advantages of laparoscopy versus laparotomy in extremely obese women (BMI>35) with early-stage endometrial cancer: a multicenter study. *Anticancer Res*, 2014; 34: 2497-502.
- Mahdi H., Jernigan A.M., Aljebori Q. et al. The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015 Jan; 22(1): 94-102.
- Bogani G., Cromi A., Uccella S. et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic, open abdominal, and vaginal surgery for endometrial cancer in patients aged 80 years or older. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 894-900.
- Frey M.K., Ihnow S.B., Worley Jr. M.J. et al. Minimally invasive staging of endometrial cancer is feasible and safe in elderly women. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011; 18: 200-4.
- Powless C.A., Aletti G.D., Bakkum-Gamez J.N. et al. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2011; 122: 536-40.
- Lawrie T.A., Medeiros L.R., Rosa D.D. et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 2: CD005344.
- Bogani G., Cromi A., Serati M. et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and

meta-analysis of comparative studies. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 1241-9.

- Rutten M.J., Leeftang M.M., Kenter G.G. et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 21; (2): CD009786.
- Galaal K., Bryant A., Fisher A.D. et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Sep 12; (9): CD006655.
- Zivanovic O., Sonoda Y., Diaz J.P. et al. The rate of port-site metastases after laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol*, 2008; 111: 431-7.
- Martinez A., Querleu D., Leblanc E. et al. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 2010; 118: 145-50.
- Ramirez P.T., Frumovitz M., Wolf J.K. et al. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*, 2004; 14: 1070-7.
- Vergote I., Marquette S., Amant F. et al. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15: 776-9.
- Palomba S., Falbo A., Russo T. et al. Port-site metastasis after laparoscopic surgical staging of endometrial cancer: a systematic review of the published and unpublished data. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012; 19: 531-7.
- Heitz F., Ognjenovic D., Harter P. et al. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors, and complications. *Int J Gynecol Cancer*, 2010; 20: 41-6.
- Park H.J., Kim D.W., Yim G.W. et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 209(58): e1-8.
- Wu Y., Li Z., Wu H. et al. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*, 2013; 1: 1025-30.
- Lukas R., Helena R., Jiri H.M. et al. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013; 13: 861-70.
- Lecuru F., Mathevet P., Querleu D. et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1686-91.
- Abu-Rustum N.R. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014; 12: 288-97.
- Touboul C., Bentivegna E., Uzan C. et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep*, 2013; 15: 559-65.
- Lin H., Ding Z., Kota V.G. et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017 Jul 11; 8(28): 46601-46610.
- Wang Y.Z., Deng L., Xu H.C. et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*, 2015 Nov 24; 15: 928.
- AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011; 18: 1-3.
- Coronado P.J., Herraiz M.A., Magrina J.F. et al. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012 Dec; 165(2): 289-94.
- Wright J.D., Herzog T.J., Neugut A.I. et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2012 Oct; 127(1): 11-7.
- Lu Z., Yi X., Feng W. Cost-benefit analysis of laparoscopic surgery versus laparotomy for patients with endometrioid endometrial cancer: experience from an institute in China. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012 Jul; 38(7): 1011-7.
- Wright J.D., Burke W.M., Tergas A.I. et al. Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*, 2016 Apr 1; 34(10): 1087-96.
- Hagemann A.R., Zigelboim I., Odibo A.O. et al. Cost-benefit of laparoscopy versus medical ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *Breast J*, 2011 Jan-Feb; 17(1): 103-5.
- Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Lu, D.S. Yao, J.H. Xu // *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015. Vol. 54, № 1. P. 29-38.
- Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience / Q. Lu, H. Qu, C. Liu et al. // *Medicine (Baltimore)*, 2016. Vol. 95, № 20. E3655.
- Positron emission tomography-laparoscopy based method in the prediction of complete cytoreduction in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer / F. Fanfani, G. Monterossi, A. Fagotti et al. // *Ann Surg Oncol*, 2015. Vol. 22, № 2. P. 649-654.



О.В. Тріль, заступник головного лікаря Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру

## Підходи до впровадження популяційного скринінгу раку молочної залози

**Боротьба медичної спільноти з раком має драматичні сторінки, помережані як великими відкриттями, так і глибокими розчаруваннями. Чимало наукових відкриттів в онкології призвели до революційних успіхів у лікуванні хворих на рак, однак саме впровадження скринінгу на популяційному рівні дозволило залучити до протиракової боротьби не лише вузьких фахівців, а й широкую громадськість, економістів, соціологів та представників державної влади.**



О.В. Тріль

Скринінг раку увірвався на перші шпальти друкованих видань під час широкої громадської кампанії з впровадження ПАП-тесту в 1950-ті роки у США. Однак шлях до всесвітнього визнання цитологічного дослідження мазків із шийки матки був дуже тривалим і мало не загубився в історії.

Цікаво, що цей тест майже одночасно винайшли у 1928 р. незалежно один від одного двоє вчених – грек Георгіос Папаніколау, що працював у США, та румун Аурел Бабеш. Однак лише активна громадська кампанія з популяризації цитологічного скринінгу дозволила знизити смертність жінок від раку шийки матки.

Подібна історія була і з мамографічним дослідженням. Перші обстеження молочної залози (МЗ) з використанням рентгенівських променів ще у 1913 р. здійснивав німецький хірург Альберт Саломон, котрий провів колосальну роботу з рентгенологічного вивчення 3000 мастектомій. Перші мамограми отримані італійцем М. Romagnoli у 1931 р. Однак потрібні були ще публікації уругвайця R. Leborgne у 1949 р., який завдяки описам мікрокальцинатів «воскресив» інтерес до мамографії, та американця R. Egan у 1962 р., котрий вдосконалив техніку мамографії так, що вона стала діагностично значущим і широко вживаним 2-проекційним дослідженням МЗ. Усе це знадобилося, щоб переконати людство в інформативності мамографічного дослідження.

Ще 20 років пішло на те, щоб американські товариства (радіологічне та онкологічне) включили мамографічне дослідження у свої рекомендації з виявлення раку молочної залози (РМЗ).

Справжньою революцією в популяційному охопленні жіночого населення мамографічним скринінгом стали результати популяційних досліджень у США та Швеції, що продемонстрували зниження смертності від РМЗ у тих жінок, які пройшли 2-4 раунди мамографічного скринінгу [1-3]. Подібні дослідження в Канаді та країнах Європи, всупереч очікуванням, не показали вагомого зниження смертності від РМЗ із впровадженням скринінгу [4-6].

Окремі публікації в науковій літературі досі підтримують дискусію щодо переконливості доказів ефективності мамографії. Чимало доказів категорії «проти» як причину зниження смертності розглядають застосування вдосконаленого лікування РМЗ (впровадження тамоксифену, більш ефективних хімотерапевтичних, таргетних препаратів та ін.). Деякі аргументи

натомість доводять, що відсутність ефективності мамографії спостерігалася в країнах з досить розвинутою медичною інфраструктурою, доступним мамографічним сервісом для рутинної діагностики РМЗ, тому найбільшого ефекту від впровадження популяційного мамографічного скринінгу слід очікувати саме в країнах, що розвиваються.

Різниця між кількістю виявлених хворих на РМЗ I стадії в Індії (5%) та Європі (50,9%) колосальна, а на стадії Ca *in situ* РМЗ – дуже суттєва: від 0,1% в Африці і 1% в Індії до 11,4% у Європі та 16% у Північній Америці [7-9].

Оскільки 65% випадків смерті від РМЗ припадають на країни, що розвиваються, до проблем боротьби з ним у таких країнах прикута увага не лише онкологічної спільноти, а й фінансових організацій. Прикладом може бути Світовий банк, який виділив низку типових проблем, пов'язаних з РМЗ, у країнах, що розвиваються, та в мало-розвинутих країнах [10].

У країнах, що розвиваються, рівень охорони здоров'я дуже залежить від державної підтримки, адже населення через низький рівень доходів не може покривати скринінгові витрати, а за обмежені ресурси в системі охорони здоров'я конкурують різні актуальні для цих країн захворювання. Практика охорони здоров'я, з іншого боку, прив'язана до національних керівництв та доступних у країні методологій, а також до сприйняття громадськістю медичних практик. Тому для визначення вікової скринінгової категорії слід брати до уваги не лише епідеміологічні особливості

РМЗ, а й наявні ресурси та рівень економічного розвитку держави.

У країнах, що розвиваються, самообстеження грудної залози використовується як скринінг та іноді доповнюється УЗД. Крім затратності мамографічного скринінгу, у таких країнах було б важко оцінити наслідки його запровадження через складнощі віддаленого спостереження за скринюваними жінками, відсутність доступних для системи охорони здоров'я реєстрів населення, реєстрів цивільного стану тощо.

Важливими чинниками є також дефіцит кваліфікованого персоналу, рівень охоплення популяції скринінгом, своєчасність та повнота лікування пацієнток з виявленим раком [11, 12]. У країнах, що розвиваються, дефіцит кваліфікованого персоналу та ресурсів системи охорони здоров'я є відчутним як у межах скринінгових центрів (ідеться про радіологів, які могли б не лише читати понад 3000 мамограм на рік, але й обробляти зображення, працювати з комп'ютерними програмами, мали б навик проведення біопсії МЗ й володіли методикою УЗД-обстеження), так і при проведенні суто онкологічної діагностики. Серед проблем – складність виявлення непальпбельного раку, ускладнена диференційна діагностика через високу щільність МЗ або за наявності сімейного раку, коли є потреба в комбінуванні різних методів – мамографії, УЗД, МРТ; нестача висококваліфікованих морфологів для інтерпретації цитологічних, гістологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень. Гострим питанням є незабезпеченість

онкологічних закладів у повному обсязі засобами сучасного протипухлинного лікування (сучасним радіологічним обладнанням, хіміо- та таргетною терапією), що істотно погіршує результати лікування навіть за умови вдалої ранньої діагностики РМЗ.

Для більш об'єктивного аналізу зв'язку ранньої діагностики РМЗ і соціально-економічного стану було створено діаграму, яка ілюструє залежність між I стадією РМЗ при первинній діагностиці та Індексом людського розвитку – ІЛР (до 2013 р. – Індекс розвитку людського потенціалу, англ. *Human Development Index, HDI*), що розраховується щорічно для визначення й порівняння рівня життя, освіченості та довголіття населення країн світу. Він є стандартним інструментом для загального порівняння рівня життя у різних країнах і регіонах. Індекс був розроблений у 1990 р. і публікується у звітах у рамках програми розвитку ООН (рис. 1).

Простежується чітка кореляція між показником ІЛР та кількістю виявлених випадків РМЗ у I стадії, оскільки для ранньої діагностики необхідні матеріальні ресурси та належний соціально-освітній рівень населення (рис. 2).

Місце України на діаграмі можна спроектувати, внівши дані про ІЛР (0,733-0,740) [13] та кількість виявлених хворих на РМЗ I стадії (близько 20%): отриманий результат наближатиметься до результату Туреччини.

Можливість діагностувати РМЗ 0-I стадії дає лише мамографія. На відміну від інших методів, при проведенні мамографії більшість виявлених пухлин мають розміри <2 см [14].

У розвинутих країнах рівень охоплення мамографічним скринінгом досить високий. Зокрема, у США скринінгом охоплено 76 і 52% жінок віком 50-69 і 40-49 років відповідно, що на 6-17% нижче, ніж прогнозувалося. Однак цього достатньо для досягнення високого рівня 5-річної виживаності.

У США рівень 5-річної виживаності хворих на РМЗ, за даними бази SEER, перевищує 89% (рис. 3). І така ситуація склалася саме завдяки виявленню великої кількості випадків раку ранніх стадій, оскільки за цієї умови рівень 5-річної виживаності достовірно підвищується.

Дослідження CONCORD-2, в якому було проаналізовано дані національних канцер-реєстрів за 2005-2009 рр., виявило досить високі показники 5-річної виживаності в деяких країнах, що розвиваються. Так, за даними національних реєстрів,

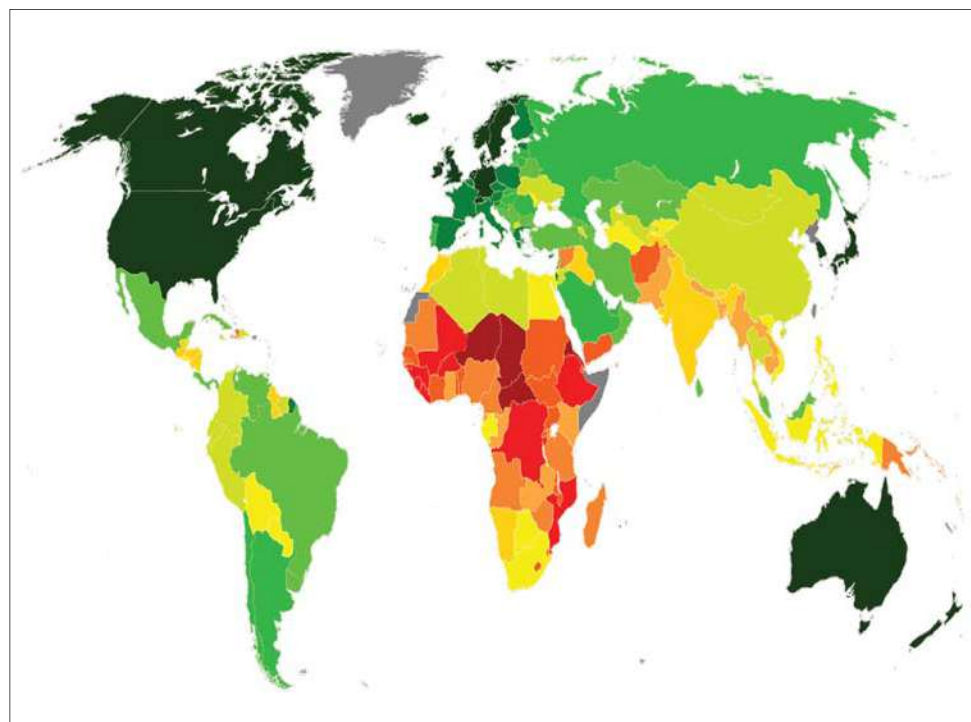


Рис. 1. Мапа Індексу людського розвитку (2016)



в умовах відсутності організованого маммографічного скринінгу істотні значення показників 5-річної виживаності спостерігаються в Південній Африці (53%), Монголії (57%), Індії (60%). Водночас, за даними Національного канцер-реєстру України, рівень 5-річної виживаності хворих на РМЗ у нашій країні становить 60,6% [16, 17].

Можливо, у цих країнах спрацьовують інші типи ранньої діагностики РМЗ, що мають високу ефективність?

Справді, певний час поширеною практикою було самообстеження жінками МЗ, що чергувалося з клінічним обстеженням у лікаря при виявленні змін. На жаль, самообстеження МЗ та клінічне обстеження лікарем не показали доказової ефективності щодо зниження смертності. Рандомізовані дослідження, проведені в Китаї та Росії, знівеливали роль самообстеження як методу раннього виявлення РМЗ [18, 19].

Чутливість методу самообстеження досить низька – 20-30%. Мамографія має значно вищу чутливість – 63-95%

[20]. Наразі вважається, що маммографія може виявляти найменші пухлини, а відповідно, покращувати показники виживаності та знижувати смертність.

Відповідь на запитання, чим зумовлений вплив на смертність – скринінгом та більш ранньою діагностикою чи більш якісним лікуванням, – дає порівняльне дослідження 10-річної виживаності за даними бази SEER (США) та Бразильського канцер-реєстру. Практично однакові показники нівелюють значення якості лікування й виводять на домінуючі позиції стадію раку при первинній діагностиці, а отже, підкреслюють важливість скринінгової маммографії [21].

Ще донедавна Бразильське мамологічне товариство, так само, як і Американське онкологічне товариство, дотримувало рекомендацій розпочинати маммографічний скринінг МЗ жінок у віці 40 років, однак аналіз показав, що зниження смертності у віці 40-49 років внаслідок скринінгу менш виражене. Тому у 2016 р. Американське онкологічне товариство

зсунуло вік початку скринінгу з 40 до 45 років. Інші організації (EUSOMA, US Preventive Services Task Force, Міністерство охорони здоров'я Бразилії) дотримують ще більш консервативного рубежу – з 50 років. У багатьох національних рекомендаціях європейських країн визначено вік початку скринінгу 46-48 років.

Причинами невдач при маммографії в молодому віці у 10-30% пацієнток є щільна паренхіма залози, неправильне позиціонування, приховані вогнища, помилки при оцінюванні радіологом, повільно прогресуючі пухлини [22]. Зважаючи на це, необхідно також застосовувати методи додаткового скринінгу, зокрема УЗД та МРТ.

Через щільність МЗ знижується інформативність маммографії, хоча цифрова маммографія допомагає отримати більш точні дані при скринінгу, а цифровий 3D-томосинтез дає відповідь тоді, коли 2D-мамографія зазнає невдачі через підвищену щільність [23-26].

Висока щільність МЗ пов'язана з суттєвим підвищенням ризику розвитку РМЗ (у 2,1 рази порівняно з МЗ з нормальною щільністю). Якщо порівняти 10% найбільш щільних та 10% МЗ з найбільшими інволютивними змінами, то ризик розвитку раку відрізняється у 4-6 разів [27]. Сьогодні радіологи суб'єктивно оцінюють щільність тканини МЗ за градацією BI-RADS [28], хоча вже доступними є комп'ютерні програми з автоматизованою оцінкою щільності. На щільність впливають рівень статевих гормонів та маса тіла жінки, до того ж щільність може змінюватися з віком.

Даних про ефективність УЗД при високій щільності МЗ небагато. Доцільність додаткового скринінгу за допомогою УЗД не доказана рандомізованими дослідженнями. Вважається, що якщо скринінгова маммографія може запобігти 6 смертям від РМЗ на 1000 жінок, то додаткове застосування УЗД при щільних МЗ запобігає лише 0,36 випадку смерті на 1000 [29].

Дуже обмежені дані про автоматизовану УЗД МЗ [30], однак раціональною є закладена в основу цього методу ідея стандартизованого оцінювання всієї тканини залози у фіксованих положеннях з можливістю цифрової обробки та збереження зображень.

Низка товариств (ACS, NCCN) для жінок з високим ризиком РМЗ при негативних даних маммографії додатково рекомендують МРТ. Те саме стосується жінок з мутаціями генів *BRCA1/2*, або анамнезом опромінення грудної клітки у віці до 30 років, або ризиком РМЗ більше 20-25% відповідно до сімейного анамнезу.

Для когорти жінок з підвищеним ризиком додаткова МРТ має переваги над УЗД, адже припускає менше псевдопозитивних похибок, ніж УЗД [31-33].

З метою розробки науково-доказових показань до саплементного скринінгу була створена група MA-BREAST, котра врахувала критерії застосування МРТ-скринінгу для жінок з ризиком РМЗ >20-25% за моделями, рекомендованими ACS та NCCN [34, 35]. Нині вважається, що слід ширше використовувати оцінку ризику раку з метою призначення додаткового МРТ [36].

Для оцінки ризику РМЗ застосовують різні моделі: Gail, Claus, Tyrer-Cuzick,

BRCAPRO, BOADICEA, Rosner-Colditz. Кожна з них враховує специфічні фактори, які дозволяють визначити ризик розвитку РМЗ. Якщо ризик розвитку раку оцінено як низький (<15% протягом життя), достатньо застосовувати звичайний маммографічний скринінг, однак за високої щільності МЗ перевагу мають цифрова маммографія та томосинтез.

За високого ризику РМЗ (>20-25%) рекомендовано додатково МРТ-дослідження, а при клаустрофобії та неможливості застосування гадолінієвого контрасту – додатково УЗД.

Відповідно до сучасних рекомендацій, жінкам проміжного ризику не рекомендують застосування додаткової модальності при обстеженні, отже, їм також показаний традиційний маммографічний скринінг.

Наразі навіть за наявності жирової прозорості МЗ маммографія пропускає близько 12-22% випадків РМЗ [37].

У найближчому майбутньому при значній щільності МЗ чільне місце, напевне, посідатиме 3D-томосинтез [38, 39]. Перевага цього типу обстеження – пошарові рентгенівські дослідження тканини МЗ, що дає можливість прицільно оцінити саме сумнівний локус, знявши ефекти накладання інших частин паренхіми залози.

### Популяційний скринінг РМЗ серед жіночого населення Львівської області

Впровадження популяційного скринінгу раку серед жіночого населення Львівської області стало можливим завдяки підтримці Світовим банком проекту «Онкопревенція та впровадження високоефективних протипухлинних технологій». У рамках проекту передбачалося використання серед цільових груп жіночого населення переваги комплексного скринінгу, що поєднував би цитологічний та маммографічний елементи. Цільова когорта жінок для цитологічного скринінгу затверджена в Україні чинним протоколом діагностики раку шийки матки й обмежена віковим діапазоном 18-65 років. Враховуючи дані моніторингу обстеженості та цитологічних досліджень, що містяться в Електронному реєстрі жіночого населення, при попередній цитологічній нормі адекватним вважається скринінг через кожні 3 роки.

Для маммографічного скринінгу в Україні цільова когорта визначена відповідно до ранніх рекомендацій IARC щодо впровадження скринінгу в Європейському Союзі – це жінки 50-69 років. Для наявного на той час обладнання (плівкової маммографії) обмеженням були висока щільність тканини МЗ, а отже, низька чутливість у пременопаузальному віці. Однак РМЗ після 4-ї декади життя жінки має більш агресивний перебіг, і затягування з діагностикою значно погіршує результати лікування. Виявлення РМЗ у молодшому віці дозволяє зберегти більше років життя, тому скринінг у пременопаузальному віці є дуже актуальним. Чимало сучасних переглядів національних маммографічних програм зсунули вікове вікно скринінгу у 40-ві роки життя жінки.

Продовження на стор. 48.

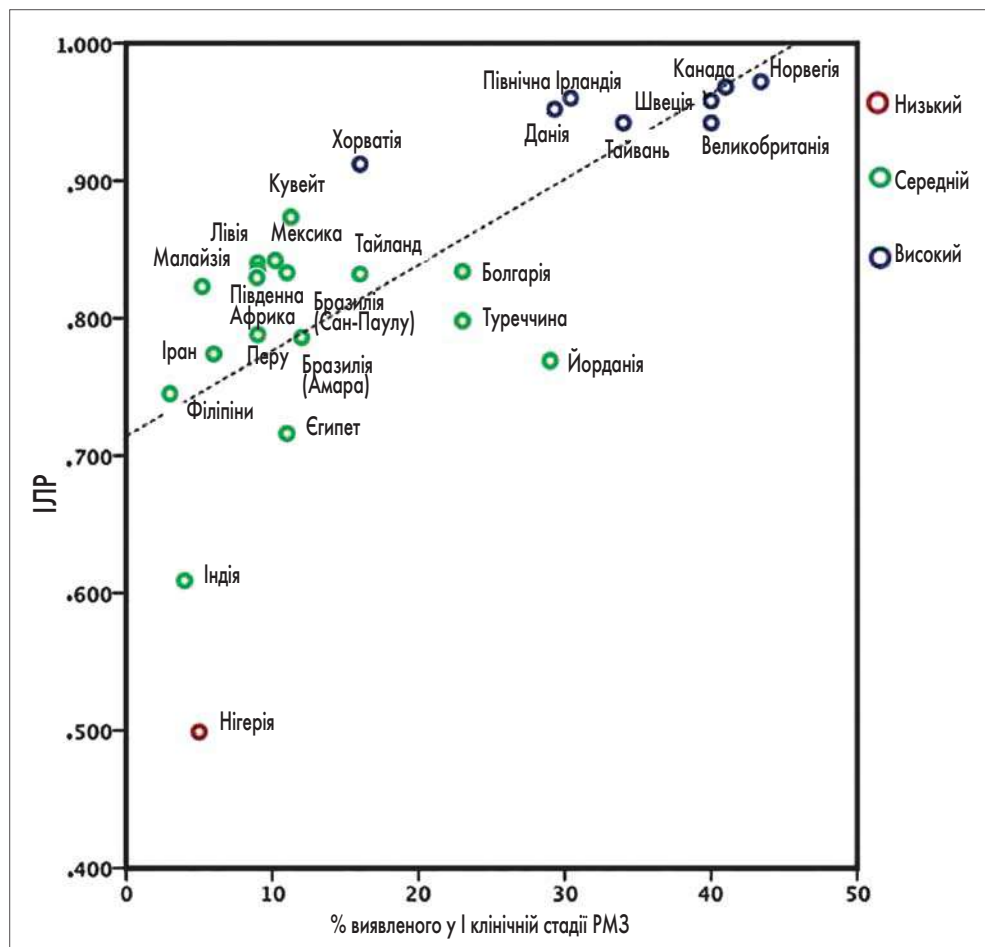


Рис. 2. Залежність між рівнем виявленого у I стадії РМЗ та показником ІЛР (2008)

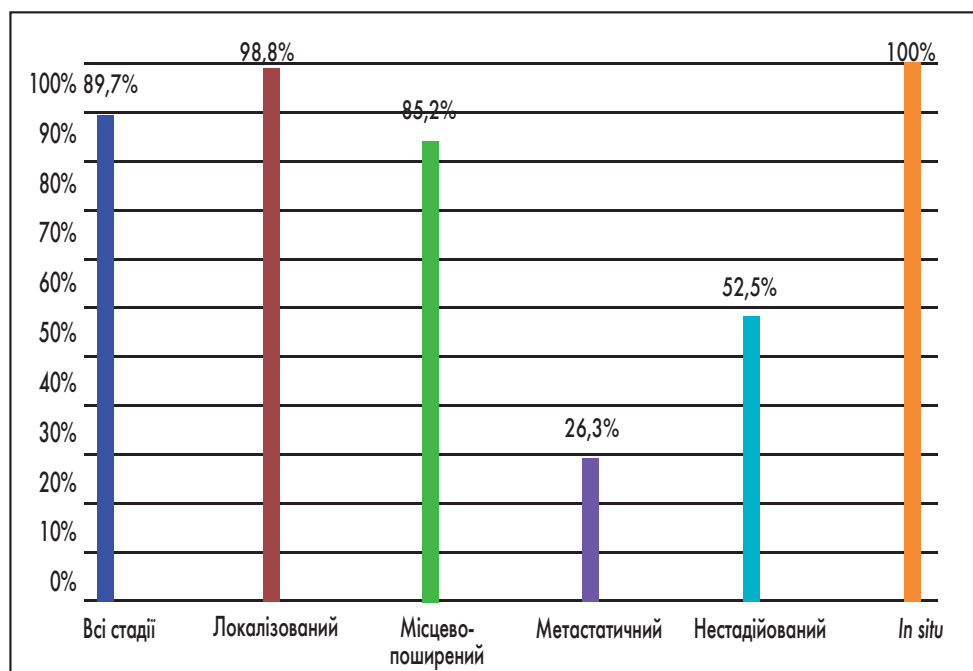


Рис. 3. Рівні 5-річної виживаності хворих на РМЗ у США залежно від стадії пухлини (Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review, 1975-2013, National Cancer Institute. In: Cronin K.A., editor. Bethesda MD: 2016)



# Підходи до впровадження популяційного скринінгу раку молочної залози

Продовження. Початок на стор. 46.

У проєкті «Онкопревенція» враховано кілька факторів, котрі б дозволили з поліпшеною інформативністю розпочинати скринінг з 45 років. Усе мамографічне обладнання використовує повну цифрову технологію (без плівки та оцифровувачів) з опцією САД-діагностики, збереження зображень у базі Електронного реєстру жіночого населення, а в експертному обстеженні – 3D-томосинтез. Як додатковий скринінг у пацієнок з високою щільністю МЗ та високим ризиком використовується автоматизоване УЗД та МРТ.

Оскільки, відповідно до рекомендацій протоколу, когорта жінок для цитологічного скринінгу обмежена віком 65 років, ми вирішили дотримувати цього ж вікового обмеження й для мамографічного скринінгу. Одним з обґрунтувань стоп-дати скринінгу жіночого населення для області, імовірно, є той факт, що середня тривалість життя жінок у Львівській області становить 75-77 років, а щоб визначити ефективність мамографічного скринінгу, за світовими даними, потрібен часовий проміжок у 10 років, отже, логічним є обмеження застосування мамографічного скринінгу 65-річним віком.

Складно було визначити величину скринінгового кроку при мамографії. У відповідні українські рекомендації перенесено давні рекомендації з часу впровадження мамографічного скринінгу в Європі. Однак сучасні дослідження займаються стратифікацією цільової групи жінок і щорічний скринінг рекомендують лише при найвищому ризику, а для решти жінок – один раз на 2, або навіть на 3 роки. Кратність скринінгу також залежить від якості обладнання та забезпеченості мамографічними апаратами відповідно до розміру цільової когорти жінок. У Львівській області коштом Світового банку придбано 8 мамографів – така кількість є оптимальною для близько 350 000 жінок віком 45-65 років з кратністю мамографії 1 раз на 3 роки для груп середнього та низького ризику РМЗ.

Проведення популяційного мамографічного скринінгу передбачає відповідальне ставлення до якості проведення як самих діагностичних процедур, так і організаційних заходів. Необхідними є: своєчасне охоплення лікуванням виявлених хворих, належний моніторинг хворих після спеціального лікування, чітке відстежування груп скринюваних жінок, лінкідж даних між Електронним реєстром жінок цільової групи та Національним канцер-реєстром. Акуратне ведення бази даних жіночого населення, точність у популяційних дослідженнях впливу скринінгу на захворюваність та смертність від раку, контроль якості діагностики та лікувальних технік (акцент на органозбереженні, малоінвазивних втручаннях, зменшенні інвалідизації), а також певні інновації, зокрема

впровадження 3D-томосинтезу, АВВС – автоматизованого УЗД МЗ, МРТ-мамографії, ОФЕКТ, рідинної цитології, стереотаксичної біопсії непальпабельних утворів МЗ, техніки визначення «сторожового» лімфатичного вузла, ширше застосування онкопластичних підходів у хірургії МЗ, використання лінійного прискорювача при ад'ювантній променевої терапії – усе це, сподіваємося, дозволить досягти цілей проєкту – змін на краще в динаміці раннього виявлення, зниження смертності від РМЗ, зменшення інвалідизації та збільшення тривалості життя жінок.

## Література

- Tabar L., Fagerberg C.J., Gad A., Baldetorp L., Holmberg L.H., Grontoft O. et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*, 1985; 1(8433): 829-32.
- Shapiro S., Venet W., Strax P., Venet L., Roeser R. Selection, follow-up and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1985; 67: 65-74.
- Nystrom L., Andersson I., Bjurstam N., Frisell J., Nordenskjold B., Rutqvist L.E. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*, 2002; 359.
- Miller A.B., To T., Baines C.J., Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med*, 2002; 137(5 Part 1): 305-12.
- Miller A.B., To T., Baines C.J., Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92(18): 1490-9.
- Autier P., Boniol M., Gavin A., Vatten L.J. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, 2011; 343.
- Variations in compliance to quality indicators by age for 41,871 breast cancer patients across Europe: a European Society of Breast Cancer Specialists database analysis. Kiderlen M., Ponti A., Tomatis M., Boelens P.G., Bastiaannet E., Wilson R., van de Velde C.J., Audisio R.A., eusomaDB Working Group. *Eur J Cancer*, 2015 Jul; 51(10): 1221-30.
- Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannan F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogunbiyi O.J., Rache B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P., CONCORD Working Group. *Lancet*, 2015 Mar 14; 385(9972): 977-1010.
- Spectrum of breast cancer in Asian women. Agarwal G., Pradeep P.V., Aggarwal V., Yip C.H., Cheung P.S. *World J Surg*, 2007 May; 31(5): 1031-40.
- Establishing an evidence-base for breast cancer control in developing countries. Lodge M., Corbex M. *Breast*, 2011 Apr; 20 Suppl 2: 65-9.
- Barriers to cancer screening. Womeodu R.J., Bailey J.E. *Med Clin North Am*, 1996 Jan; 80(1): 115-33.
- Breast cancer screening in developing countries. R.A. da Costa Vieira, G. Biller, G. Uemura, C.A. Ruiz, M.P. Curado. *CLINICS* 2017; 72(4): 244-253.
- Human Development Report 2013: Ukraine. <http://hdr.undp.org/sites/default/files/Country-Profiles/UKR.pdf>
- Tumour size at detection according to different measures of mammographic breast density. Nickson C., Kavanagh A.M. *J Med Screen*, 2009; 16(3): 140-6.
- Evidence to Support Screening Women Annually Peter R. Eby, MD *Radiol Clin N Am* 55, 2017; 441-456.
- Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannan F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogunbiyi O.J., Rache B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P., CONCORD Working Group. *Lancet*, 2015 Mar 14; 385(9972): 977-1010.
- Нові підходи до оцінки стану онкологічної допомоги населенню / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. // *Клінічна онкологія*. – 2015. – № 3(19).
- Thomas D.B., Gao D.L., Ray R.M., Wang W.W., Allison C.J., Chen F.L. et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(19): 1445-57.
- Semiglazov V.F., Sagaidak V.N., Moiseyenko V.M., Mikhailov E.A. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer*, 1993; 29A(14): 2039-46.
- Galukande M., Kiguli-Malwadde E. Rethinking breast cancer screening strategies in resource-limited settings. *Afr Health Sci*. 2010; 10(1): 89-92.
- Vieira RAC. Sobrevida de pacientes portadoras de cancer de mama. Estudo comparativo entre pacientes de Hospital Oncologico no Brasil e populacao Americana. Faculdade de Medicina da UNESP; 2012.
- Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. Majid A.S., de Paredes E.S., Doherty R.D., Sharma N.R., Salvador X. *Radiographics*. 2003 Jul-Aug; 23(4): 881-95.
- Kerlikowke K., Hubbard R.A., Miglioretti D.L. et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2011; 155(8): 493-502.
- Pisano E.D., Hendrick R.E., Yaffe M.J. et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology*, 2008; 246(2): 376-383.
- Skaane P., Osteras B.H., Eben E.B., Gullien R. VSB31-16: Comparison of digital mammography (FFDM) and FFDM plus tomosynthesis in mammography screening for cancer detection according to breast parenchyma density. Abstract, Radiological Society North America; Chicago, IL. December 2014.
- Haas B.M., Kalra V., Geisel J., Raghu M., Durand M., Philpotts L.E. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology*, 2013; 269(3): 694-700.
- Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. Boyd N.F., Martin L.J., Yaffe M.J., Minkin S. *Breast Cancer Res*, 2011; 13(6): 223.
- D'Orsi C.J., Mendelson E.B., Morris E.A. et al. ACR BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, Va: American College of Radiology; 2012.
- Benefits, harms and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. Sprague B.L., Stout N.K., Schechter C., van Ravesteyn N.T., Cevik M., Alagoz O., Lee C.I., van den Broek J.J., Miglioretti D.L., Mandelblatt J.S., de Koning H.J., Kerlikowske K., Lehman C.D., Tosteson A.N. *Ann Intern Med*, 2015 Feb 3; 162(3): 157-66.
- Tice J.A., Ollendorf D.A., Lee J.M., Pearson S.D. The comparative clinical effectiveness and value of supplemental screening tests following negative mammography in women with dense breast tissue. [Last accessed December 5, 2014]; Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2013 Available at <http://www.ctaf.org/sites/default/files/assessments/ctaf-final-report-dense-breast-imaging-11.04.2013-b.pdf>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2014 Breast cancer screening and diagnosis. [Accessed 12/5/14]; Breast Cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf). Published 5/30/14.
- American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. Saslow D., Boetes C., Burke W., Harms S., Leach M.O., Lehman C.D., Morris E., Pisano E., Schnall M., Sener S., Smith R.A., Warner E., Yaffe M., Andrews K.S., Russell C.A., American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. *CA Cancer J Clin*, 2007 Mar-Apr; 57(2): 75-89.
- Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. Berg W.A., Zhang Z., Lehrer D., Jong R.A., Pisano E.D., Barr R.G., Bohm-Velez M., Mahoney M.C., Evans W.P. 3rd, Larsen L.H., Morton M.J., Mendelson E.B., Farria D.M., Cormack J.B., Marques H.S., Adams A., Yeh N.M., Gabrielli G., ACRIN6666 Investigators. *JAMA*. 2012 Apr 4; 307(13): 1394-404.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2014 Breast cancer screening and diagnosis. [Accessed 12/5/14]; Breast Cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf). Published 5/30/14.
- American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. Saslow D., Boetes C., Burke W., Harms S., Leach M.O., Lehman C.D., Morris E., Pisano E., Schnall M., Sener S., Smith R.A., Warner E., Yaffe M., Andrews K.S., Russell C.A., American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. *CA Cancer J Clin*, 2007 Mar-Apr; 57(2): 75-89.
- Patterns of breast magnetic resonance imaging use in community practice. Wernli K.J., DeMartini W.B., Ichikawa L., Lehman C.D., Omega T., Kerlikowske K., Henderson L.M., Geller B.M., Hofmann M., Yankaskas B.C., Breast Cancer Surveillance Consortium. *JAMA Intern Med*, 2014 Jan; 174(1): 125-32.
- Tice J.A., Ollendorf D.A., Lee J.M., Pearson S.D. The Comparative clinical effectiveness and value of supplemental screening tests following negative mammography in women with dense breast tissue. [Last accessed December 5, 2014]; Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2013 Available at <http://www.ctaf.org/sites/default/files/assessments/ctaf-final-report-dense-breast-imaging-11.04.2013-b.pdf>.
- Skaane P., Osteras B.H., Eben E.B., Gullien R. VSB31-16: Comparison of digital mammography (FFDM) and FFDM plus tomosynthesis in mammography screening for cancer detection according to breast parenchyma density. Abstract, Radiological Society North America; Chicago, IL. December 2014.
- Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. Haas B.M., Kalra V., Geisel J., Raghu M., Durand M., Philpotts L.E. *Radiology*, 2013 Dec; 269(3): 694-700.



## Українськими вченими створено прилад для виявлення та контролю зміни стану новоутворень шкіри

Учені Національної академії наук України створили прилад, призначений для виявлення й контролю зміни стану новоутворень на поверхні шкіри. Про особливості та переваги цієї розробки розповів учений секретар Інституту прикладних проблем фізики і біофізики (ІППФБ) НАН України, кандидат фізико-математичних наук **Сергій Олександрович Мамілов**.



«Сучасна біофізика вивчає фізичні явища та процеси в біологічних системах – на рівні клітини, тканини, органу й живого організму в цілому. Здобутки біофізики можуть бути застосовані в розвитку медичної діагностики. Спільними зусиллями фізиків, біофізиків та інженерів НАН України було розроблено новітній прилад, що дозволяє діагностувати новоутворення шкіри і в динаміці аналізувати зміни, які з ними відбуваються», – зазначив С.О. Мамілов

Винахід складається з оптичної системи, яка використовує видиме, інфрачервоне або ультрафіолетове світло, та програмного забезпечення, що може бути встановлене як на стаціонарному, так і на портативному комп'ютері (рис. 1). Використання оптичної системи дозволяє отримати зображення новоутворення (меланоми, невуса тощо), опіку, обмороження, загоєваної рани, пігментних плям, які можуть виникати як симптоми деяких шкірних захворювань, тобто цілого класу типів зовнішніх проявів патологічних змін шкіри. Для клінічної практики надзвичайно важливо, що зазначений прилад уможливує спостереження за новоутвореннями в динаміці, причому

робить це в автоматичному режимі, тобто спершу сам порівнює різні фотографії однієї й тієї ж ділянки шкірного покриву, надаючи висновок, як саме змінився (чи не змінився) її зовнішній вигляд (рис. 2). Застосування цього приладу доцільне при виборі методів подальшого лікування пацієнта, а також контролі їхньої ефективності. При створенні розробки автори керувалися офіційно визнаним у світі стандартом оцінювання шкірних новоутворень.

Наразі прилад функціонує лише у вигляді експериментального зразка та потребує проведення клінічних випробувань. На доклінічному етапі прилад успішно протестований на добровольцях. Сьогодні автори розробки шукають можливостей співпраці з медичними установами, проведення оцінки своєї розробки



Рис. 1. Зовнішній вигляд розробки

практикуючими лікарями, щоб у разі потреби вдосконалити характеристики приладу з урахуванням результатів попереднього застосування.

Безконтактне застосування полегшує введення приладу в експлуатацію. Якщо в майбутньому вдасться знайти зацікавленого інвестора й налагодити серійне виробництво, прилад буде суттєво дешевшим, ніж

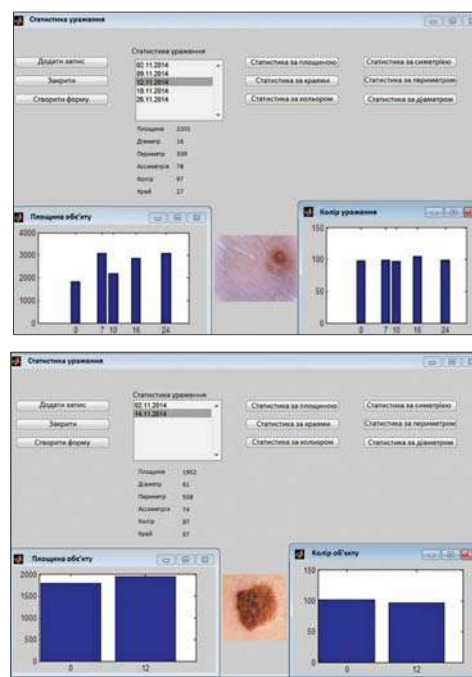


Рис. 2. Зразки аналізу змін новоутворення

імпортована медична апаратура подібного призначення, та дозволить раціонально використовувати державні кошти.

С.О. Мамілов також наголосив на тому, що українська наука гостро потребує створення сприятливих умов для впровадження наукових розробок, у першу чергу законодавчого закріплення податкових преференцій для підприємств, які виробляють наукомістку, інноваційну продукцію. Очевидно, що прогрес у медичній галузі залежить від широкого практичного впровадження новітніх наукових досягнень. Наразі лише у ІППФБ чекає на впровадження в практику ціла низка інновацій. Серед них пристрій, який може бути корисним у ранній діагностиці багатьох захворювань: малогабаритний спектрометр іонної рухливості, що дозволяє вивчати наявність різноманітних сполук у повітрі, яке видихає людина. Також розроблено апарат для виявлення у крові карбоксигемоглобіну (сполуки, що утворюється внаслідок отруєння чадним газом), який перешкоджає транспортуванню кисню кровоносною системою та, окрім миттєвих ризиків, може у віддаленій перспективі підвищувати імовірність летального інфаркту міокарда. Триває робота над створенням методів розщеплення карбоксигемоглобіну за допомогою лазерного випромінювання. Низку інших розробок ІППФБ НАН України представлено раніше опублікованими й раніше захищеними гелевими пов'язками тощо.

Матеріал публікується за підтримки прес-служби НАН України

Підготувала Катерина Котенко

## Разработано новое приложение для диагностики желтухи при раке и других заболеваниях поджелудочной железы и печени

Рак поджелудочной железы характеризуется одним из худших прогнозов – 5-летняя выживаемость составляет всего 9%. Отчасти это связано с длительным бессимптомным течением заболевания и отсутствием неинвазивных инструментов для проведения скрининга.

В настоящее время ученые из Вашингтонского университета разрабатывают приложение, которое позволит диагностировать рак и другие заболевания поджелудочной железы и печени. Для этого нужно будет всего лишь загрузить в него свою фотографию, сделанную при помощи смартфона. Приложение BiliScreen использует камеру смартфона, алгоритмы компьютерного зрения и технологию машинного обучения для обнаружения повышенного уровня билирубина по оттенку склеры человека. Новое приложение было представлено на UbiComp 2017 – международной совместной конференции по глобальной компьютеризации, организованной Ассоциацией вычислительной техники.

Одним из ранних симптомов рака поджелудочной железы, а также ряда других заболеваний является желтуха – пожелтение кожи и склеры, вызванное накоплением билирубина в организме. Способность выявлять желтуху при незначительном увеличении уровня билирубина до того, как это будет заметно невооруженным глазом, может стать основой новой программы скрининга для людей с повышенным риском.

В первичном клиническом исследовании эффективности приложения приняли участие 70 человек. Приложение

BiliScreen в комбинации с коробкой, напечатанной при помощи 3D-технологии и позволяющей контролировать освещение глаз, по сравнению с рутинным анализом крови верно идентифицировало увеличение уровня билирубина в 89,7% случаев (рис. 1). Приложение BiliScreen основывается на более ранней разработке лаборатории Ubiquitous Computing Lab – приложении BiliCam для выявления желтухи новорожденных на основании фотографии кожи ребенка, которое, по опубликованному в журнале Pediatrics данным, дало точную оценку уровня билирубина у 530 детей.

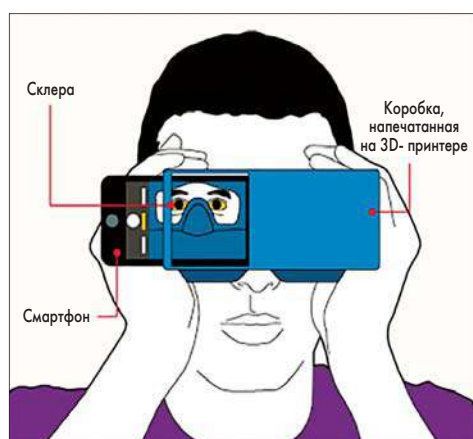


Рис. 1. Схематическое изображение принципа работы применения BiliScreen

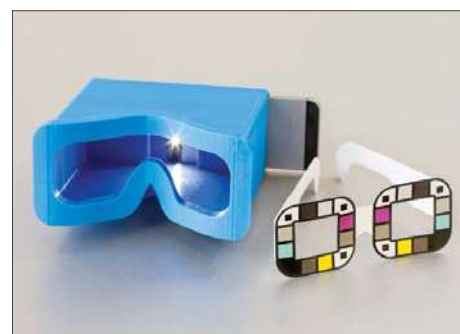


Рис. 2. Аксессуары для работы с приложением BiliScreen

Анализ крови, который в настоящее время используется для измерения уровня билирубина, неудобен для частого скрининга и обычно не проводится взрослым, если нет причин для беспокойства. Таким образом, приложение BiliScreen является простым в использовании неинвазивным инструментом, который поможет определить, должен ли человек проконсультироваться с врачом для дальнейшего обследования. Помимо диагностики, приложение BiliScreen также может быть потенциально полезно для пациентов с раком поджелудочной железы, которым требуется частый мониторинг уровня билирубина.

Приложение BiliScreen использует встроенную камеру и флеш-память

смартфона, чтобы получить изображение глаза человека, когда он фотографирует себя. Команда разработала специальную систему компьютерного зрения, которая может автоматически эффективно изолировать склеру, что является ценным инструментом для медицинской диагностики. Затем приложение анализирует информацию о цвете склеры на основе длины отраженных и поглощенных волн света и сопоставляет ее с уровнем билирубина при помощи алгоритмов машинного обучения. Учитывая различные условия освещения, команда проверила BiliScreen с двумя аксессуарами: напечатанными бумажными очками с цветными квадратами для калибровки цвета и напечатанной на 3D-принтере коробкой, которая блокирует окружающее освещение (рис. 2). Использование приложения в сочетании с коробкой обеспечило лучшие результаты.

Следующие шаги для исследовательской группы включают тестирование приложения на более широком круге людей, у которых есть риск развития желтухи, а также усовершенствование приложения, в том числе устранение необходимости в дополнительных аксессуарах.

Patel S.N. et al. BiliScreen: smartphone-based scleral jaundice monitoring for liver and pancreatic disorders. Proc. ACM Interact. Mob. Wearable Ubiquitous Technol. 2017.

Перевела с англ. Катерина Марушко



Ф.І. Костєв, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри урології та нефрології,  
Р.В. Бахчєв, к. мед. н., асистент кафедри, Л.І. Красилюк, доцент кафедри, Одеський національний медичний університет

# Роль та місце молекулярно-генетичних технологій у доклінічній діагностиці раку передміхурової залози

**Проблема раку передміхурової залози (РПЗ) – одна з найбільш актуальних у сучасній онкоурології через неухильне зростання захворюваності та смертності, зокрема у зв'язку з низкою недоліків у його діагностиці.**

**У 2015 р. у структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення України РПЗ посідав 2-ге місце, у структурі смертності від раку – 3-тє місце, поступаючись лише раку легені та шлунка.**

У більшості країн РПЗ є одним із найбільш поширених злоякісних новоутворень у чоловіків середнього та літнього віку [16]. Летальність на 1-му році життя після встановлення діагнозу становить близько 30%, що свідчить про вкрай низький рівень виявлення захворювання на початкових стадіях [15]. Відомо, що близько 40% чоловіків віком 60-70 років мають мікроскопічні фокуси РПЗ. Через особливості клінічного перебігу захворювання протягом багатьох років можуть бути відсутні клінічні прояви і зміни у самопочутті хворого.

Діагностика цього захворювання полягає у відборі пацієнтів із підозрою на РПЗ. Вона ґрунтується на тріаді досліджень: пальцеве ректальне дослідження (ПРД), трансректальне ультразвукове дослідження передміхурової залози (ТРУЗД), визначення рівня простатоспецифічного антигена (ПСА) у сироватці крові. Тепер до цієї класичної тріади можна додати магнітно-резонансну томографію (МРТ) ПЗ із контрастним підсиленням у режимі дифузії.

Відомо, що чутливість ПРД у диференційній діагностиці доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) і локалізованого РПЗ становить 52%, а специфічність – 81%. Чутливість ТРУЗД у диференційній діагностиці ДГПЗ і місцевопоширеного РПЗ становить 50-92%, специфічність – 58-68% [17].

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), пацієнтам із підозрою на РПЗ для верифікації діагнозу виконується мультифокальна біопсія (МФБ) ПЗ, за даними якої діагноз підтверджують гістологічно.

При цьому використання традиційних методів морфологічного дослідження не завжди дозволяє провести диференційну діагностику перехідних станів епітелію – між простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПН), дрібноацинарною атипичною проліферацією і РПЗ. Згідно з рекомендаціями EAU, у цьому випадку можна провести імуногістохімічне дослідження або повторне дослідження матеріалу. Крім того, відомо, що близько 30% морфологічних досліджень дають хибнопозитивні або хибнонегативні результати.

На підставі викладеного можна зробити висновок про те, що проблема ранньої діагностики РПЗ і диференційної діагностики перехідних змін епітелію ПЗ дотепер є не вирішеною.

Таким чином, у цей час актуальними є пошук нових діагностичних маркерів РПЗ і створення на їх основі високочутливих методів, які поряд із традиційними методами дозволять істотно підвищити точність діагностики ранніх, доклінічних стадій РПЗ, а також покращити диференційну діагностику перехідних змін епітелію ПЗ.

Сучасний рівень знань та можливості молекулярно-генетичних технологій, а також результати досліджень, проведених протягом останніх десятиліть, демонструють тісний зв'язок між епігенетичними змінами генів і канцерогенезом [4, 6, 8, 10].

Визначено низку генетичних змін, пов'язаних із РПЗ [7, 9]. Зараз відомо про кілька десятків генів та їх продуктів, які потенційно можуть бути

залучені в розвиток РПЗ і розглядатися як маркери злоякісного процесу [2, 3, 5, 11, 14, 17].

Основними соматичними генетичними змінами при РПЗ є:

- ген системи детоксикації *GSTP1* на хромосомі 11q13 бере участь у детоксикації канцерогенів; він інактивований у понад 90% випадків РПЗ внаслідок гіперметилування острівців CpG;
- ген *NKX3.1*, розташований на хромосомі 8p21.2, належить до генів-супресорів пухлинного росту, кодує білок, який може пригнічувати ріст епітеліальних клітин ПЗ;
- ген *PTEN*, розташований на хромосомі 10q23.31, який також належить до генів-супресорів пухлинного росту, бере участь в активації цілої низки молекулярних каскадів, залучених у процесі проліферації, «клітинного безсмертя», ангіогенезу та ін.;
- ген *TP53*, розташований на хромосомі 17p13.1, має багато супресорних функцій, у тому числі блокування клітинного циклу у відповідь на пошкодження ДНК. Мутації не завжди наявні на ранніх стадіях, але зустрічаються приблизно у 50% випадків занедбаного або гормонорефрактерного РПЗ;
- ген андрогенового рецептора (*AR*), розташований на хромосомі Xq11-12, кодує рецептор андрогенів. Експресія білка визначається в більшості пухлин ПЗ, і локус посилюється або мутований на пізніх стадіях РПЗ і гормонорефрактерного раку.

У зв'язку з тим, що генетичні зміни добре вивчені, доведено їх зв'язок і діагностичну цінність при РПЗ, а також методики їх визначення досить легко відтворювані з високою точністю, триває активний пошук маркерів і створення на їх основі високочутливої діагностичної панелі, яка поряд із традиційними методами дозволить істотно підвищити точність діагностики на ранніх стадіях розвитку злоякісного процесу [13, 17].

Однією з характерних епігенетичних змін при пухлинах різної локалізації є гіперметилування промоторної ділянки генів-супресорів. Функціональне значення цього феномена досі залишається не з'ясованим.

Метилування ДНК – це процес ковалентного приєднання метильної групи до цитозину у складі CpG-динуклеотиду в позиції C5 цитозинового кільця. Воно бере участь у таких процесах життєдіяльності клітини, як регуляція експресії генів і підтримання стабільності геному. Гіперметилування CpG-острівців призводить до стабільної інактивації прилеглого гена, тобто феномена *MAGI* (methylation-associated gene inactivation).

Встановлено, що профіль метилування в неопластичних клітинах значно змінюється порівняно з нормальними клітинами, причому глобальне деметилування геному супроводжується локальним гіперметилуванням промоторних ділянок генів. У всіх без винятку досліджених неоплазіях спостерігається подібний дисбаланс метилування. Очевидно, що ці порушення можуть змінювати структуру хроматину і функції ДНК і тим самим

здійснюють значний внесок у створення генетичної та фенотипічної нестабільності пухлинної клітини.

Метилування CpG-острівців є ранньою подією у процесі виникнення пухлини. Наприклад, гіперметилування промоторної ділянки гена-супресора пухлинного росту *p16INK4A* при плоскоклітинному раку легені було виявлено вже на етапі гіперплазії [1].

Типовою особливістю РПЗ є інактивація генів *GSTP1*, *APC*, *RARβ*, яка спостерігається приблизно в 90% випадків карциноми [13].

Багато зарубіжних дослідників розглядають ці гени як потенційні кандидати в молекулярні маркери ранньої діагностики РПЗ.

Так, наприклад, вважається, що метилування промоторної ділянки гена *GSTP1* призводить до інактивації його функції, яка полягає у трансформації ксенобіотиків у процесі 2-ї фази детоксикації. Це, у свою чергу, призводить до накопичення проміжних, високотоксичних метаболітів після 1-ї фази детоксикації, які часто є більш токсичними сполуками, ніж вихідні, і чинять виражену мутагенну дію на ДНК. Це може спричинити мутацію ДНК і розвиток пухлини.

Гіперметилування генів, залучених у канцерогенез, у тому числі гена *GSTP1*, відбувається на ранніх стадіях утворення пухлини і може використовуватися як молекулярний маркер ранньої діагностики РПЗ.

У нашій клініці ми провели дослідження з метою оцінки можливості диференціації характеру патологічного процесу із використанням молекулярно-генетичного методу і вибору молекулярно-генетичного критерію ранньої діагностики РПЗ шляхом порівняння рівнів метилування промоторної ділянки генів *GSTP1*, *APC*, *RARβ* у тканині ПЗ при ДГПЗ, простатичній інтраепітеліальній неоплазії та РПЗ.

Клінічна група дослідження була сформована з 141 хворого на ДГПЗ і РПЗ, які проходили обстеження і лікування в урологічному відділенні на базі міської клінічної лікарні № 10 м. Одеси.

Об'єктом дослідження була тканина ПЗ, отримана шляхом виконання трансректальної мультифокальної біопсії, трансуретральної резекції та черезміхурової простатектомії.

Усім хворим було виконано молекулярно-генетичне дослідження, яке включало: виділення ДНК із тканини ПЗ, визначення наявності метилування промоторної ділянки генів *GSTP1*, *APC*, *RARβ* та підрахунок кількості метильованих копій генів.

Статистична обробка даних проводилася з використанням непараметричних критеріїв Краскела-Уолліса і  $\chi^2$ .



Ф.І. Костєв



Р.В. Бахчєв



Л.І. Красилюк



У результаті вивчення метилювання промоторної ділянки досліджуваних генів встановлено, що воно властиве не тільки РПЗ, а й ДГПЗ. Однак при РПЗ частота метилювання промоторної ділянки генів є вищою.

Так, при РПЗ метилювання промоторної ділянки гена *GSTP1* виявлено в 94,7% випадків, тоді як при ДГПЗ – у 66,6% випадків.

Метилювання промоторної ділянки гена *APC* виявлено в 98,3% випадків при РПЗ і в 83,3% випадків при ДГПЗ.

Що стосується гена *RARβ*, було отримано такі показники частоти метилювання: 86% при РПЗ і 57,13% при ДГПЗ.

Оскільки метилювання промоторної ділянки досліджуваних генів виявлено як при ДГПЗ, так і при РПЗ, ми визначили рівень метилювання за кількістю метильованих копій.

Ми визначили максимальний рівень метилювання кожного гена, виявленого при ДГПЗ, і прийняли його за пороговий, після чого розрахували чутливість та специфічність методу за перевищенням порогового рівня.

Для гена *GSTP1* чутливість становила 55,3%, а специфічність – 100%.

Для гена *APC* чутливість становила 52,3%, а специфічність – 100%.

Для гена *RARβ* чутливість становила 55,4%, а специфічність – 100%.

Таким чином, стає зрозумілим, що молекулярно-генетична діагностика РПЗ не може ґрунтуватися тільки на встановленні наявності метилювання промоторної ділянки генів, оскільки метилювання, хоч і є властивим більшості аденокарцином, все ж таки часто зустрічається при ДГПЗ. Із цього випливає, що методика діагностики РПЗ має складатися з двох етапів:

– 1-й етап – якісний аналіз за фактом наявності метилювання промоторної ділянки генів;

– 2-й етап – кількісний аналіз за часткою метильованих копій генів (рівня метилювання) із врахуванням граничних рівнів метилювання, визначених для кожного гена.

Для ранньої діагностики РПЗ важливо встановити діагноз на етапі, коли пухлина локалізована у ПЗ і підлягає лікуванню за радикальною програмою. При цьому особливу увагу слід приділити змінам у ПЗ при ДГПЗ, які розцінюють як передпухлинні. Їх, як правило, виявляють при проведенні морфологічного дослідження. Візуальні методи діагностики, такі як УЗД, КТ, МРТ, не дозволяють виявляти такі процеси. У клінічній практиці використовують дані, отримані за результатами морфологічного дослідження тканини ПЗ, в якій наявні перехідні зміни епітелію ацинусів (ПІН, ASAP). Не існує однозначної думки про реальне значення цих процесів та їх діагностичну цінність.

Ми встановили підвищення показника середнього рівня метилювання порівняно з рівнем метилювання при ДГПЗ у тих випадках, коли перехідні зміни не виявлено. Так, при ДГПЗ за відсутності перехідних змін середній показник рівня метилювання гена *GSTP1* становив 0,05%, генів *APC* і *RARβ* 0,19 і 0,02% відповідно. Фактично рівень метилювання кожного з досліджуваних генів при типовій ДГПЗ був близький до нуля. З іншого боку, у тих випадках, коли у тканині ПЗ виявлено ПІН, середній рівень метилювання був значно вищим і становив: гена *GSTP1* – 1,88%, гена *APC* – 2,48%.

Аналогічні дані отримано у тих випадках, коли у тканині ПЗ виявлено ASAP. При цьому показник середнього рівня метилювання промоторної ділянки гена *GSTP1* становив 1,99%, гена *APC* – 2,01%. Визначення рівня метилювання промоторної ділянки гена *RARβ* не виявило відмінностей між показниками при типовій ДГПЗ та при поєднанні ДГПЗ із ПІН або ASAP, про що йшлося вище.

Таким чином, показники рівня метилювання за наявності перехідних станів у тканині ПЗ займають проміжне положення між відповідними показниками при ДГПЗ без ПІН або ASAP, з одного боку, і РПЗ – з іншого. Ці дані на молекулярно-генетичному рівні підтверджують передпухлинну природу ПІН та ASAP. Це доводить не тільки висока частота

метилювання, яка наближена до показника при РПЗ, а й те, що рівень метилювання перевищує показники при типовій ДГПЗ. Молекулярно-генетична природа ПІН та ASAP відповідає молекулярно-генетичній природі РПЗ, але виражена меншою мірою.

Проведені нами дослідження показали, що метилювання є характерною ознакою РПЗ, а визначення його рівня є більш чутливим методом діагностики, оскільки він підвищується при ПІН та ASAP, які зараз розглядаються як передпухлинні стани. Таким чином, підвищений рівень метилювання при МФБ у хворих із ДГПЗ може бути молекулярно-генетичною ознакою передпухлинного процесу, який не можна визначити морфологічно.

Таким чином, епігенетичні зміни є дуже чутливими і специфічними молекулярно-генетичними ознаками канцерогенезу на етапі його розвитку, які дозволяють встановити наявність неопластичних змін ще до формування морфологічної картини або підвищення рівня ПСА. Впровадження цієї методики дозволить підвищити якість ранньої діагностики РПЗ шляхом виявлення доклінічних форм захворювання.

Можливості використання молекулярно-генетичного методу в ранній діагностиці РПЗ та доцільність повторного виконання біопсії демонструє описаний нижче клінічний випадок.

Пацієнт К., 75 років, звернувся в клініку урології ГКБ № 10 зі скаргами на странгурію. Порушення акту сечовипускання відзначає протягом 1,5 року.

При об'єктивному огляді – пацієнт середнього зросту, нормостенік. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Язик чистий, вологий. У легенях везикулярне дихання, проводиться в усіх відділах. Діяльність серця ритмічна. АТ 130/80 мм рт. ст. Пульс 68 уд./хв, задовільний. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Нирки не пальпуються. Пальпація ділянки нирок безболісна з обох сторін. Сечовий міхур за лоном. Зовнішні статеві органи розвинені правильно, за чоловічим типом, без патологічних змін.

При ПРД ПЗ середніх розмірів із чітким, рівним контуром. Слизова оболонка кишки над залозою рухлива. Міжчасточкова борозенка згладжена. Структура ПЗ неоднорідна, без явних ознак онкопатології.

Із супутньої патології: Ішемічна хвороба серця (ІХС). Стабільна стенокардія 2 ФК. Стан після аортокоронарного шунтування (1995 р.). Цукровий діабет 2 типу, компенсація.

З метою обстеження пацієнту виконані загальноклінічні дослідження, отримані показники – в нормі.

Рівень ПСА в сироватці крові був дещо підвищений і становив 5,5 нг/мл.

Виконано ТРУЗД: ПЗ розмірами 45×26×43 мм. Контур рівний. Структура дифузно-неоднорідна з наявністю множинних кальцифікатів А та В типу, розташованих переважно у правій часточці. У периферичній та центральній зонах візуалізуються ділянки гіпоехогенної тканини. У товщі залози візуалізуються ділянки гіперплазованої тканини, які виходять із перехідної зони та складаються з двох аденоматозних вузлів. У товщі правої частки вузол об'ємом 14 мл. У товщі лівої частки вузол об'ємом 15 мл. Об'єм усієї ПЗ 39 мл.

Сім'яні пухирці не розширені. Залоза не виступає у просвіт сечового міхура. Об'єм залишкової сечі 40 мл.

На підставі результатів обстеження встановлено клінічний діагноз: Доброякісна гіперплазія передміхурової залози 2 ст.

Враховуючи підвищений рівень ПСА та наявність гіпоехогенних ділянок у ПЗ за даними ТРУЗД, з метою верифікації діагнозу і вибору тактики подальшого ведення пацієнту запропоновано виконати МФБ ПЗ, на що отримано його згоду.

У листопаді 2011 р. пацієнту виконано МФБ ПЗ під УЗ контролем із використанням місцевого знеболення. Процедура виконана за стандартною методикою, з 10 точок ПЗ та ділянки сім'яних пухирців з обох сторін.

Морфологічне дослідження виконано Південно-Західним філіалом Одеського обласного патолого-анатомічного бюро. Також отриману тканину ПЗ піддано молекулярно-генетичному дослідженню з метою виявлення метилювання промоторної ділянки генів *GSTP1*, *APC*, *RARβ* та визначення його рівнів.

Після морфологічного дослідження матеріалу біопсії отримано такий висновок: аденоматозностромальна, вогнищева базальноклітинна гіперплазія передміхурової залози. Хронічний простатит, із вогнищами загострення по типу серозно-гнійного. Вогнищева атрофія. У біоптаті № 3 (центральна зона) виявлено ПІН низького ступеня.

Таким чином, після гістологічного дослідження встановлено заключний діагноз: Доброякісна гіперплазія передміхурової залози 2 ст. Рекомендовано: 1) спостереження уролога в динаміці; 2) дослідження рівня ПСА, ТРУЗД ПЗ і ПРД через 6 міс; 3) прийом тамсулозину в дозі 0,4 мг 1 р/добу.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження тканини ПЗ, отриманої після МФБ, виявлено метилювання промоторної ділянки всіх досліджуваних генів, однак виражене різною мірою. Метилювання промоторної ділянки гена *GSTP1* становило 4,14%, метилювання генів *APC* та *RARβ* – 0,31% та 0,34% відповідно.

За результатами проведеного нами дослідження ми встановили, що середній рівень метилювання промоторної ділянки гена *GSTP1* при ДГПЗ становить 0,05%, а також те, що за наявності перехідних змін у тканині ПЗ він підвищений і за наявності ПІН медіана становить 1,88%.

Таким чином, визначений у хворого К. рівень метилювання гена *GSTP1* – 14,14% – більш ніж удвічі перевищував середній показник рівня метилювання при ПІН та, згідно з нашими даними, відповідав середньому показнику при РПЗ.

Рівні метилювання промоторної ділянки генів *APC* та *RARβ* також були підвищеними порівняно з встановленим нами середніми показниками при ДГПЗ.

Так, рівень метилювання гена *APC* у хворого К. становив 0,31%, при цьому медіана при ДГПЗ – 0,19%, однак він не перевищив медіану при ПІН – 2,48%.

Рівень метилювання гена *RARβ* у хворого К. – 0,34%, тимчасом як медіана цього показника при ДГПЗ – 0,02%, а при ПІН метилювання не виявлено.

Усі показники рівня метилювання мають молекулярно-генетичні симптоми, відмінні від показників при типовій ДГПЗ, стосовно гена *GSTP1* він відповідає показнику при РПЗ.

Такий самий результат отримано при визначенні індексу рівня метилювання з використанням трьох генів. Встановлено, що індекс рівня метилювання при ДГПЗ не перевищує 0,53, тимчасом як у хворого К. індекс становив 1,59, що не перевищує показника при ПІН – 2,34.

Таким чином, за молекулярно-генетичними симптомами хворий К. потрапляє в категорію хворих групи ризику відносно розвитку РПЗ у майбутньому, тоді як показник рівня метилювання гена *GSTP1* свідчить про доклінічну стадію РПЗ, не встановлену при морфологічному дослідженні.

У подальшому спостереження над станом пацієнта здійснював уролог амбулаторно. Протягом наступних кількох років у нього відзначалося незначне зростання рівня ПСА у крові, однак від повторної біопсії пацієнт відмовлявся через сімейні обставини.

У червні 2014 р. при черговому обстеженні у пацієнта встановлено рівень ПСА 10,6 нг/мл, у зв'язку з чим пацієнт погодився на виконання повторної біопсії ПЗ.

При ТРУЗД і ПРД не виявлено негативної динаміки порівняно з результатами обстеження 2011 року.

Продовження на стор. 52.



# Роль та місце молекулярно-генетичних технологій у доклінічній діагностиці раку передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 50.

У червні 2014 р. пацієнту виконана повторна біопсія ПЗ, за даними якої виявлено низькодиференційовану аденокарциному, за шкалою Глісона – 8 балів (4 + 4). Встановлено діагноз: Рак передміхурової залози Т 2С NxMx, G3, Глісон 8 (4 + 4), 2 стадія, 2 клінічна група.

Таким чином, зрозуміло, що інвазивна карцинома, яку вдалося діагностувати при повторній біопсії ПЗ, розвинулася протягом 3 років після першої біопсії, коли морфологічно було виявлено тільки доброякісну гіперплазію та ПІН низького ступеня. Проте вже тоді молекулярно-генетичні симптоми вказували на ризик розвитку РПЗ у майбутньому, а зміни гена *GSTP1* – на наявність доклінічної стадії РПЗ.

Другий клінічний випадок демонструє, як за допомогою молекулярно-генетичного дослідження можна компенсувати недоліки традиційного морфологічного дослідження.

Пацієнт П., 70 років, поступив планово в урологічне відділення №1 МКЛ №10 зі скаргами на странгурію, ноктурію (1 раз) для обстеження і вибору тактики лікування. Погіршення акта сечовипускання відзначає протягом тривалого часу, раніше до уролога не звертався.

При об'єктивному огляді – пацієнт середнього зросту, нормостенік. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Язик чистий, вологий. Аускультативно у легенях везикулярне дихання, проводиться в усіх відділах. Діяльність серця ритмічна. АТ 130/70 мм рт. ст. Пульс 76 уд./хв, задовільних властивостей. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. У правій паховій області грижове вип'ячування, трохи болісне при пальпації. Нирки не пальпуються. Пальпація ділянки нирок безболісна з обох сторін. Сечовий міхур за лоном. Зовнішні статеві органи розвинені правильно, за чоловічим типом, без патологічних змін.

При ПРД ПЗ трохи збільшена в розмірах, в ділянці основи обох часток ущільнена, бугриста; больовий синдром слабо виражений. Серединна борозенка згладжена.

Із супутньої патології пацієнт страждає: ІХС, безбольова форма. Атеросклеротичний кардіосклероз. СН0. Правобічна пахова грижа.

Загальноклінічні аналізи не виявили відхилень від норми.

Рівень ПСА в сироватці крові був в нормі та становив 2,7 нг/мл.

Виконано ТРУЗД: ПЗ округлої форми, розмірами 38×29×44 мм, об'ємом 25,2 мл. Контури рівні. Паренхіма неоднорідна, з ділянками різної щільності. По ходу уретри кілька ехопозитивних включень до 0,5 см. Об'ємні утворення не виявлено.

На підставі обстеження встановлено клінічний діагноз: Хронічний простатит.

Враховуючи наявність підозрілих ділянок у ПЗ за даними ПРД та незважаючи на нормальний рівень ПСА і відсутність об'ємної патології за даними ТРУЗД, пацієнту з метою виключення онкопатології запропоновано виконання МФБ, на що отримано його згоду.

У квітні 2012 р. пацієнту виконана МФБ ПЗ за стандартною методикою.

Південно-Західним філіалом Одеського обласного патологоанатомічного бюро також виконано морфологічне дослідження. Додатково отриману тканину ПЗ піддано молекулярно-генетичному дослідженню з метою виявлення метилювання промоторної ділянки генів *GSTP1*, *APC*, *RARβ* та визначення його рівнів.

Після морфологічного дослідження матеріалу біопсії отримано такий висновок: матеріал досліджений двічі, вкрай скудний, фрагментований. У біоптаті з лівої частки ПЗ поодинокі дрібні залози, з підозрою на аденокарциному. Поодинокі фокуси аденоматозної, базально клітинної гіперплазії ПЗ. Хронічний простатит. Вогнищева атрофія. Рекомендується повторна біопсія з подальшим проведенням імуногістохімічного дослідження.

Таким чином, виконана біопсія ПЗ не дозволила підтвердити або спростувати наявність злоякісної пухлини. У зв'язку з відсутністю гістологічного підтвердження хворому був встановлений заключний діагноз: Доброякісна гіперплазія передміхурової залози 2 ст. Пацієнт виписаний з відділення, йому рекомендовано контрольне обстеження та визначення подальшої тактики лікування через 3 міс.

Після молекулярно-генетичного дослідження тканини ПЗ ми виявили метилювання всіх 3 генів на надзвичайно високому рівні. Так, рівень метилювання промоторної ділянки гена *GSTP1* становив 66,19%, генів *APC* та *RARβ* – 16,77 та 50,95% відповідно. Такий високий рівень метилювання у багато разів перевищував встановлені нами допустимі показники і раніше зустрічався тільки при РПЗ. Усі показники метилювання відповідали молекулярно-генетичними ознаками РПЗ.

Такий самий результат отримано при визначенні індексу рівня метилювання: він був високим і становив 44,63 при нормі  $\geq 0,53$ .

Таким чином, на підставі даних молекулярно-генетичного дослідження можна стверджувати про наявність у хворого П. РПЗ, не виявленого при морфологічному дослідженні.

У призначений термін на контрольне обстеження пацієнт не з'явився і при активному відвідуванні вдома категорично відмовився від повторного виконання біопсії ПЗ, мотивувавши свою відмову відчуттям болю при первинній біопсії.

У подальшому пацієнт до уролога не звертався.

У вересні 2014 р. пацієнт звернувся до уролога поліклініки для обстеження з приводу погіршення акту сечовипускання.

При обстеженні встановлено, що рівень ПСА сягнув верхньої межі норми і становить 4,09 нг/мл. Однак у зв'язку з суспіціозними змінами в ПЗ, виявленими при ПРД, пацієнту було запропоновано виконання МФБ ПЗ. Після отримання згоди хворий був направлений у клініку урології МКЛ №10.

Дані ТРУЗД такі: ПЗ розмірами 49×35×40 мм. Об'єм ПЗ 36 мл. Контур рівний, форма правильна, залоза не виступає у просвіт сечового міхура. Ехоструктура неоднорідна, ехогенність звичайна з вогнищами підвищеної щільності. Вузли гіперплазії овоїдної форми, неоднорідної структури з чітким, рівним контуром, які виходять із перехідної зони, об'ємом 5,5 мл. Кальцифікати А та В типу, дифузно в помірній кількості. Сім'яні пухирці не розширені. Об'єм залишкової сечі 40 мл.

При ПРД ПЗ середніх розмірів, безболісна, структура залози неоднорідна з ділянками «кам'янистої» щільності в периферичній зоні обох часток.

У вересні 2014 р. хворому була виконана повторна біопсія ПЗ, за даними якої в усіх зрізах виявлено низькодиференційовану аденокарциному ПЗ. За шкалою Глісона – 8 балів (4 + 4).

Пацієнту встановлено діагноз: Рак передміхурової залози Т 2cN0M0, G3, стадія 2, клінічна група 2.

На момент гістологічної верифікації діагнозу за даними МРТ у хворого виявлено інвазію капсули ПЗ по задній поверхні з підозрою на інвазію стінки прямої кишки.

Таким чином, коли пацієнт вперше потрапив у поле зору уролога з підозрою на РПЗ, виявити пухлину за допомогою морфологічного дослідження не вдалося. Оскільки молекулярно-генетичні показники однозначно свідчили про наявність РПЗ, можна припустити, що через малий розмір пухлинний вузол не потрапив у зріз голки при біопсії. Наступні два роки, очевидно, тривало активне зростання пухлини, яка на момент встановлення діагнозу досягла об'єму всієї ПЗ із інвазією капсули. Було втрачено час і можливість проведення лікування за радикальною програмою на ранній стадії захворювання.

Таким чином, можна зробити висновок про доцільність подальшого вивчення і запровадження в медичну практику молекулярно-генетичних методів дослідження. Доведено їх цінність і практичну значимість у діагностиці ранніх форм РПЗ, диференційній діагностиці характеру патологічного процесу. Крім цього, використання молекулярно-генетичних методів дає можливість прогнозувати перебіг патологічного процесу та виявляти пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку РПЗ у майбутньому, що дозволяє сформувати групу хворих, які потребують більш ретельного диспансерного спостереження та повторного виконання біопсії ПЗ.

## Література

- Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia / S.B. Baylin, J.G. Herman, J.R. Graff et al. // *Adv. Cancer Res.* – 1998. – Vol. 72. – p. 141-196.
- Combined Hypermethylation of APC and GSTP1 as a Molecular Marker for Prostate Cancer: Quantitative Pyrosequencing Analysis / H.Y. Yoon, S.K. Kim, Y.W. Kim et al. // *J. Biomol. Screen.* – 2012. – Vol. 17(7). – p. 987-992.
- DNA Methylation of GSTP1 in Human Prostate Tissues: Pyrosequencing Analysis / H.Y. Yoon, Y.W. Kim, H.W. Kang et al. // *Korean J. Urol.* – 2012 Mar. – Vol. 53(3). – p. 200-205.
- Dumitrescu R.G. Epigenetic markers of early tumor development / R.G. Dumitrescu // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 863. – p. 3-14.
- Evaluation of GSTP1 and APC methylation as indicators for repeat biopsy in a high-risk cohort of men with negative initial prostate biopsies / B.J. Trock, M.J. Brotzman, L.A. Mangold et al. // *BJU Int.* – 2012 Jul. – Vol. 110(1). – p. 56-62.
- Global methylation profiling for risk prediction of prostate cancer / S. Mahapatra, E.W. Klee, C.Y. Young et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2012 May 15. – Vol. 18(10). – p. 2882-2895.
- Goering W. DNA methylation changes in prostate cancer / W. Goering, M. Kloth, W.A. Schulz // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 863. – p. 47-66.
- Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – p. 57-70.
- Inflammation in prostate carcinogenesis / A.M. De Marzo, E.A. Platz, S. Sutcliffe et al. // *Nature Reviews Cancer.* – 2007. – Vol. 7. – p. 256-269.
- The Epigenetic promise for prostate cancer diagnosis / L. Van Neste, J.G. Herman, G. Otto et al. // *Prostate.* – 2012 Aug 1. – Vol. 72(11). – p. 1248-1261.
- Аномальне метилювання генів p16, HIC1, N33 і GSTP1 в епітелії і стромальних клітках рака предстательної залози / Т.В. Кекева, О.П. Попова, П.В. Шегай і др. // *Молекулярна біологія.* – 2007. – Т. 41. – № 1. – С. 79-85.
- Губанов Е.С. Современны гипотезы происхождения рака предстательной железы [Электронный ресурс] / Е.С. Губанов, М.Б. Пряничникова // *Официальный сайт кафедры урологии Самарского ГМУ.* – 2009. – Режим доступа: <http://samara.uroweb.ru/articles/id-37>
- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты / Е.Н. Имянитов // *Практическая онкология.* – Т. 9. – № 2. – 2008. – С. 1-2.
- Определение метилированного статуса промоторного участка гена GSTP1 при патологических состояниях предстательной железы / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, М.В. Саватеева и др. // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2008. – № 5. – С. 39-41.
- Пушкарь Д.Ю. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 159 с.
- Рак предстательной железы в Донецкой области [Электронный ресурс] / П.С. Серняк, Ю.А. Виненцов, С.А. Золочевский и др. // *Актуальные вопросы диагностики и лечения рака предстательной железы: междунар. науч.-практ. конф.* – 2006. – Режим доступа: <http://uroweb.ru/db/article/2042.html>
- Статус метилирования промоторных областей 11 генно-супрессоров при злокачественном новообразовании предстательной железы / А.Е. Силян, В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров и др. // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* – 2011. – № 2(6). – С. 14-19.







## Вниманию специалистов



Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря: навчальний посібник / Ю.В. Вороненко [та ін.]; за ред. Ю.В. Вороненка [та ін.]; Національна мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Ін-т сімейної медицини МОЗ України. – Київ: Заславський О.Ю., 2017. – 208 с.: табл., іл.

У посібнику висвітлено питання організації та розвитку сімейної медицини, сучасні підходи та найкращий досвід надання паліативної та хоспісної допомоги інкурабельним хворим та членам їх родин у розвинених країнах світу і в Україні, особливості надання паліативної та хоспісної допомоги пацієнтам у термінальній стадії онкологічних і хронічних неінфекційних захворювань у практиці лікарів загальної практики – сімейних лікарів. Розглянуто фармакотерапію больового синдрому та лікарські засоби ад'ювантної дії в паліативній медицині, психологічні та психотерапевтичні аспекти паліативної та хоспісної допомоги. Посібник буде корисним лікарям загальної практики – сімейним лікарям, лікарям закладів охорони здоров'я II і III рівнів, закладів паліативної та хоспісної допомоги, студентам вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації.



Атлас операцій при злоякісних пухлинах шлунка та кишечника / В.И. Чиссов [и др.]; под ред. А.Д. Каприна, А.Х. Трахтенберга, В.И. Чисова. – Москва: Практическая медицина, 2016. – 120 с.: ил.

Первое и второе издания «Атласа онкологических операций», вышедшие в 1987 и 2008 гг., стали поистине настольными книгами для широкого круга специалистов. Предлагаемый читателю «Атлас операций при злокачественных опухолях пищевода и желудка» основан на многолетнем клиническом опыте и посвящен одному из самых сложных разделов полостной онкохирургии. В настоящем издании авторы учли современные тенденции развития хирургической онкологии, базирующиеся на принципах доказательной медицины. Атлас состоит из двух разделов, посвященных операциям при злокачественных опухолях пищевода и желудка. В каждом разделе представлена глава по региональному метастазированию и объемам лимфодиссекции. Отдельная глава отведена современным классификациям злокачественных опухолей пищевода и желудка, включая Международную гистологическую и по системе TNM (7-го пересмотра, 2009 г.). Заключительные главы посвящены технике типовых онкологических операций на пищеводе и желудке, пошаговому детальному описанию хода операций, а также оригинальным техническим приемам, которые облегчают работу хирурга и позволяют минимизировать частоту послеоперационных осложнений. В настоящем издании по сравнению с предыдущими существенно дополнен иллюстративный материал. Наряду с рисунками, иллюстрирующими отдельные этапы оперативных вмешательств (доступы, мобилизация, лимфаденэктомия, реконструкция,



анастомозы), впервые представлены фотографии онкологических операций. Атлас предназначен для хирургов-онкологов, научных сотрудников, ординаторов и аспирантов онкологических и неонкологических учреждений, которые проводят хирургическое лечение больных с новообразованиями желудка и пищевода.



Демешко П.Д. Лучевая диагностика и лучевая терапия рака предстательной железы: монография / П.Д. Демешко, С.А. Красный, Е.А. Леусик. – Минск: Бизнесофсет, 2016. – 160 с.: 83 ил.

В монографии рассматривается широкий круг вопросов, посвященных проблеме оценки локо-региональной распространенности впервые выявленного рака предстательной железы, сравнению отдаленных результатов дистанционной лучевой терапии и радикальной простатэктомии у пациентов с различным онкологическим риском, роли современных методик дистанционного и контактного облучения в контексте лечения данного заболевания.



Ламоткин И.А. Онкодерматология: атлас; учебное пособие / И.А. Ламоткин. – Москва: Лаборатория знаний, 2017. – 878 с.: ил., табл.

В книге рассмотрены различные аспекты онкодерматологии и представлена наиболее полная коллекция описаний 570 нозологических форм, 1225 цветных иллюстраций. Приведены исторические справки, клиническая картина, результаты гистологических исследований. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики, а также прогноза и лечения доброкачественных и злокачественных поражений кожи, слизистых оболочек и мягких тканей. Учтены как распространенные, так и крайне редкие нозологические формы, классификация и положения, использующиеся в онкологии и дерматологии на современном этапе развития медицины. Для каждой нозологической формы даны ссылки на современные публикации. Изложен опыт ведения и лечения пациентов с дерматоонкологическими заболеваниями в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко.

Для врачей любой специальности, но, в первую очередь, для дерматологов, онкологов, онкодерматологов, косметологов, хирургов, слушателей курсов последипломного образования, а также

## Библиотека онколога

для студентов старших курсов медицинских вузов. Пособие будет востребовано у врачей, консультирующих пациентов с новообразованиями кожи и мягких тканей.



Мальцев Д.В. Малі імунodefіцитні хвороби: монографія / Д.В. Мальцев; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця МОЗ України [та ін.]. – 2-ге вид., доп. і перероб. – Київ: Заславський О.Ю., 2016. – 500 с.: табл., іл.

У монографії викладено основи вчення про малі імунodefіцитні хвороби як поширені в популяції захворювання імунної системи, що призводять до формування рецидивної інфекційної, алергічної, аутоімунної, імунозапальної та онкологічної патології людини. Розглянуто питання етіології, патогенезу, класифікації, клінічної картини, діагностики та лікування основних мінорних імунodefіцитів на засадах доказової медицини.



Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки: атлас / под ред. И.П. Шабаловой, К.Т. Касоян; Рос. мед. акад. последиплом. образования. – 4-е изд., исправл. и доп. – Москва; Тверь: Триада, 2016. – 320 с.: 1122 ил.

Вопрос использования цитологического исследования материала из шейки матки привлекает внимание многих специалистов. Благодаря ему во многих странах мира в десятки раз снизилась заболеваемость и смертность от рака шейки матки. Работа над исследованием клеточного состава мазков из шейки матки при различных патологических процессах значительно повлияла на развитие цитологии, онкологии, профилактического направления в медицине. Несмотря на прогресс в диагностике заболеваний шейки матки, цитологический метод остается одним из основных. Каждый специалист, занимающийся морфологическим исследованием, может трактовать клеточный состав препарата по-своему. Данный атлас подготовлен на основе опыта преподавания клинической цитологии курсантам цитологических циклов переподготовки и повышения квалификации.

Настоящее издание является четвертым, переработанным и дополненным. С учетом многочисленных пожеланий был подготовлен новый вариант, в котором существенно выше качество изображений препаратов, учтены современные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, основных клинических симптомов, классификации и диагностики заболеваний шейки матки, жидкостной цитологии, основ молекулярной и колпоскопической диагностики. Эта книга, в первую очередь, поможет в оценке клеточного состава препаратов из шейки матки, в ней суммирован большой опыт по диагностике неопухольевых, предопухольевых заболеваний и опухолей. Атлас предназначен для врачей клинической лабораторной диагностики, цитологов и широкого круга врачей, использующих результаты лабораторного анализа в своей практике, а также студентов медицинских вузов.

Подготовлено при поддержке Национальной научной медицинской библиотеки Украины

## НОВИНИ



### МОЗ закликає жінок відвідати мамолога: своєчасне виявлення раку молочної залози збільшує шанси на успішне лікування

Головна причина високої смертності від раку молочної залози (РМЗ) – пізня діагностика хвороби. На ранній стадії РМЗ можна зупинити. Як свідчить статистика, на I стадії захворювання РМЗ є виліковним у 95% жінок, на II – у 80% і на III – у 50%.

В Україні стартувала нова інформаційна кампанія «Чоловіки проти раку грудей». Мета проекту – привернути увагу всієї родини до здоров'я жінок і проблем хворих на РМЗ в Україні. Організатори програми закликають чоловіків подбати про своїх найрідніших жінок, відвідавши з ними мамолога.

«Зараз в Україні лише 60% жінок одужують після діагностики цієї хвороби, тому що виявляють її надто пізно. Реформа охорони здоров'я передбачає збільшення доступу до превентивної медицини, зміни системи державного фінансування та спрямування достатніх коштів на діагностику, на такі речі, як доступ до мамографії», – наголосив заступник міністра охорони здоров'я Роман Ілик.

Окрім цього, він повідомив, що МОЗ планує після перехідного періоду реформи включити до проекту реімбурсації лікарські препарати, призначені для терапії онкологічних

хворих. Тобто держава відшкодуватиме вартість більшості таких препаратів.

«Рак молочної залози посідає перше місце серед усіх жіночих онкологічних хвороб. Кожна 7-8-ма жінка має проблеми зі здоров'ям, пов'язані з молочними залозами. На жаль, 23-25% пацієнток при первинній діагностиці вже мають занедбані випадки з метастатичними стадіями хвороби, які лікувати надзвичайно важко. Тому ми говоримо про необхідність раннього виявлення захворювання», – зауважила директор Національного інституту раку (НІР) Олена Колесник.

Вона наголосила на тому, що раз на рік кожна жінка має проходити обстеження у мамолога. До 40 років це ультразвукова діагностика, після – обов'язкова щорічна мамографія. О. Колесник також повідомила, що найближчим часом в усіх онкоцентрах України планується проведення безкоштовних обстежень жінок у мамолога, УЗД молочних залоз та мамографії.

Микола Анікусько, завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру, наголосив, що дуже важливо є діагностика на мікроінвазивній стадії, коли утворення має розміри <5 мм. На цій стадії вартість лікування становить близько 10 000 доларів, натомість вартість лікування пацієнток з III і IV стадіями у США сягає 350 000–400 000 щорічно.

«Утворення розмірами <5 мм жінка самостійно виявити не може. Взагалі діагностувати РМЗ дуже важко. Це прихована хвороба. У молочних залозах відсутні нервові закінчення, які б могли допомогти виявити проблему», – зазначив М. Анікусько.

Голова ВГО «Разом проти раку» Лариса Лопата наголосила, що рання діагностика має надзвичайно важливе значення, саме вона рятує людські життя. Л. Лопата закликала чоловіків приділяти своїм найріднішим жінкам якомога більше уваги, бо їхня підтримка додає жінкам сміливості і вони частіше проходять обстеження.

Влад Яма, який цього року став обличчям проекту, зазначив, що інколи чоловік має взяти ініціативу у свої руки та відвести жінку до мамолога, якщо вона боїться піти сама.

**Довідка:** Соціально-інформаційний проект «Чоловіки проти раку грудей» уже понад 5 років реалізується в Україні. Через успішних та здорових чоловіків його організатори звертаються до сильної половини людства, аби вони дбали про своїх коханих жінок – бабусь, матерів, дружин – та були поруч з ними під час щорічного огляду в мамолога.

За інформацією прес-служби МОЗ України



# Актуален пересмотр критериев для участия онкологических больных в международных клинических исследованиях

**Использование критериев включения в клинические испытания необходимо для отбора потенциальных участников и повышения безопасности проводимого исследования. Тем не менее ряд экспертов считают, что современные критерии для больных с онкологической патологией являются слишком строгими, что приводит к ограничению количества потенциальных претендентов на участие в исследовательских программах. В октябре текущего года онлайн опубликованы результаты анализа, цель которого – оценить критерии включения для участия в исследованиях больных со злокачественными новообразованиями и предложить возможные варианты их расширения. Для оценки существующих требований были проанализированы протоколы клинических исследований, представленные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2015 г.**

В общей сложности были проанализированы 297 протоколов клинических исследований. Из них 293 – исследования с участием пациентов онкологического профиля и 4 – исследования безопасности новых лекарственных средств у здоровых участников. Наибольшее количество протоколов – 107 (36,0%) – касались пациентов с различными солидными опухолями, в том числе распространенными злокачественными новообразованиями.

Почти все протоколы предусматривали необходимость проведения лабораторных тестов функции внутренних органов, результаты которых использовались в качестве критериев включения (рис. 1). Конкретные требования к лабораторным исследованиям в разных протоколах отличались. Например, в большинстве протоколов требовалась оценка абсолютного количества нейтрофилов (АКН), причем в разных исследованиях в качестве критерия включения указывались разные значения: чаще всего АКН  $\geq 1500$ /мкл, реже, но достаточно часто, АКН  $\geq 1000$ /мкл либо в диапазоне от  $\geq 500$ /мкл до  $\geq 2500$ /мкл. В зависимости от типа заболевания некоторые требования могут отличаться (например, в некоторых исследованиях при гематологических злокачественных новообразованиях заболевания могут приводить к ухудшению функции костного мозга), однако в анализируемых протоколах наблюдались существенные отличия в требованиях к исследованиям при одном и том же заболевании. Вариативность требований к приемлемости лабораторных показателей в исследованиях, посвященных лечению одного и того же заболевания, указывает на то, что критерии включения в некоторые из них можно сделать менее жесткими.

Из всех проанализированных протоколов в 284 (95,6%) необходимо было оценивать

функциональный статус (ФС) пациента. Кроме того, 178 (60%) протоколов предусматривали, что ФС по критериям Восточной онкологической кооперативной группы (ECOG) должен составлять 0 или 1 либо эквивалентное значение оценки ФС по Карнофски  $\geq 70\%$  или Лански. В 104 протоколах (35%) требовалось, чтобы ФС по ECOG составлял от 0 до 2 или в эквиваленте оценки ФС по Карнофски  $\geq 60\%$ . Два протокола включали пациентов с ФС по ECOG от 0 до 3. Из 297 онкологических протоколов 158 (53,2%) указали достаточную ожидаемую продолжительность жизни в качестве обязательного требования, в том числе 154 протокола с включением взрослых пациентов и четыре протокола исследований с включением детей.

Многие пациенты с дисфункцией органов были исключены из клинических испытаний. В большинстве исследований требовалась адекватная функция органов, однако в определениях адекватной функции органов наблюдалась большая вариативность. Хотя определенные значения были наиболее распространенным стандартом для признания функции органа адекватной, использовались разные стандарты и широкий спектр требований.

Большинство протоколов исключали пациентов с метастазированием в головной мозг, а 47% исследований – пациентов, ранее получавших лечение по поводу метастазов этой локализации. Однако исключение этой категории больных может не отражать реальную популяцию пациентов вне исследования. Например, метастазы в головном мозге развиваются у 25% больных раком легкого, а также у 10-16% больных с IV стадией рака грудной железы (РГЖ). Метаанализ 413 исследований с участием больных немелкоклеточным раком легкого

показал, что только в 41% из них разрешено включение пациентов, ранее получавших лечение по поводу метастазов в головном мозге, а 14 (19%) – исключали любую возможность участия пациентов с этим типом метастазирования в анамнезе.

Диагноз ВИЧ-инфекции или синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) – еще одна сопутствующая патология, являющаяся традиционным критерием исключения пациентов из онкологических клинических испытаний. Среди проанализированных протоколов 250 (84,2%) исключали пациентов с выявленными или активными ВИЧ-инфекцией или СПИДом. Только 5 протоколов (1,7%) допускали включение ВИЧ-положительных пациентов. Хотя ранее пациенты с диагнозом ВИЧ/СПИД исключались из клинических испытаний из-за низкой ожидаемой продолжительности жизни, в настоящее время это не соответствует действительности. Современная антиретровирусная терапия значительно улучшила ожидаемую продолжительность жизни и общее состояние пациентов с ВИЧ – лица, имеющие доступ к лечению, будут жить десятилетиями.

Еще одной возможной областью расширения критериев отбора является РГЖ у мужчин, который составляет приблизительно 0,7% от всех впервые диагностируемых случаев рака этой локализации. Из-за редкой распространенности в мире проведение нескольких исследований, посвященных лечению РГЖ у мужчин. Кроме того, в большинство клинических испытаний, посвященных РГЖ, включают только женщин, лишь примерно в 1/3 всех исследований протоколы допускали включение мужчин. Отсутствие научных данных и вариантов клинических испытаний для пациентов мужского пола с РГЖ подчеркнуто авторами исследования и экспертами Американской ассоциации клинических онкологов (ASCO). В проанализированных протоколах за 2015 г. десять исследований, посвященных лечению больных РГЖ, допускали участие только женщин и лишь 4 – и мужчин, и женщин. Очень актуален вопрос о расширении права на участие мужчин во всех клинических испытаниях, посвященных данному заболеванию, в том числе проведение отдельных исследований с участием только больных РГЖ мужского пола.

На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что существующие критерии для участия больных злокачественными новообразованиями в клинических

исследованиях сужают популяцию потенциальных участников, ограничивая их включением пациентов с низким риском прогрессирования. Авторы анализа обсудили потенциальные возможности расширения критериев включения с целью участия большего количества больных онкологического профиля.

Первым вариантом пробного дизайна исследования с расширенными критериями включения является рандомизированное клиническое испытание (РКИ), в котором участвуют пациенты, включенные по ограничивающим критериям (обозначенные как REIqPop), и пациенты с более высоким риском, включенные по расширенным критериям (обозначенные как ExpPop). Хотя популяция intention-to-treat (ITT) будет состоять из всех зарегистрированных пациентов, модифицированная популяция ITT (MITT) будет включать только пациентов REIqPop. В ходе исследования будет использоваться иерархическое тестирование, и первичный анализ будет проводиться в популяции MITT с последующим анализом, проводимым в популяции ITT. Если размер выборки адекватен и гипотеза обоснована, результаты в расширенной популяции также могут быть проанализированы отдельно. Подобный дизайн позволяет рассматривать проблемы гетерогенной популяции пациентов, поскольку первичный анализ проводится у пациентов с более строгими требованиями к включению, но дополнительный анализ позволяет получить данные о безопасности и эффективности лечения у всех участников исследования. Ожидается, что доля пациентов с REIqPop будет больше, чем ExpPop (например, 80:20%), а первичная гипотеза, ошибки I и II типа, а также количество событий для окончательного анализа будут основаны на результатах для ограниченной целевой группы пациентов (MITT).

Второй вариант пробного дизайна с расширенными критериями включения – это одновременное проведение РКИ у больных, включенных по ограничивающим критериям, а также зачисление отдельной когорты пациентов с более высоким риском по расширенным критериям (исследование без контрольной группы). Популяция ITT будет состоять только из пациентов, включенных по ограничивающим критериям, данные по обеим группам будут анализироваться отдельно. Описательная статистика будет представлена для когорты пациентов, включенных в исследование по расширенным критериям.

Этот метод обеспечивает безопасность и эффективность получения информации, касающейся популяции пациентов более высокого риска, хотя и не влияет на результаты РКИ у пациентов, включенных по обычным (ограничивающим) критериям. Однако интерпретация токсических событий, особенно смертельных случаев, в расширенной группе может быть затруднена из-за отсутствия контрольной группы для сравнения. Поэтому первый вариант пробного дизайна может быть более предпочтительным.

Расширение критериев включения позволит не только отразить истинные характеристики онкологических пациентов, с которыми специалисты взаимодействуют в условиях реальной клинической практики, но и повысит шансы больных на участие в клинических исследованиях и, как следствие, они смогут получить доступ к новым исследуемым препаратам.

По материалам: Jin S., Pazdur R., Sridhara Show R. et al. Re-evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: analysis of investigational new drug applications in 2015. Journal of Clinical Oncology. October 2, 2017.

Перевела с англ. Катерина Котенко

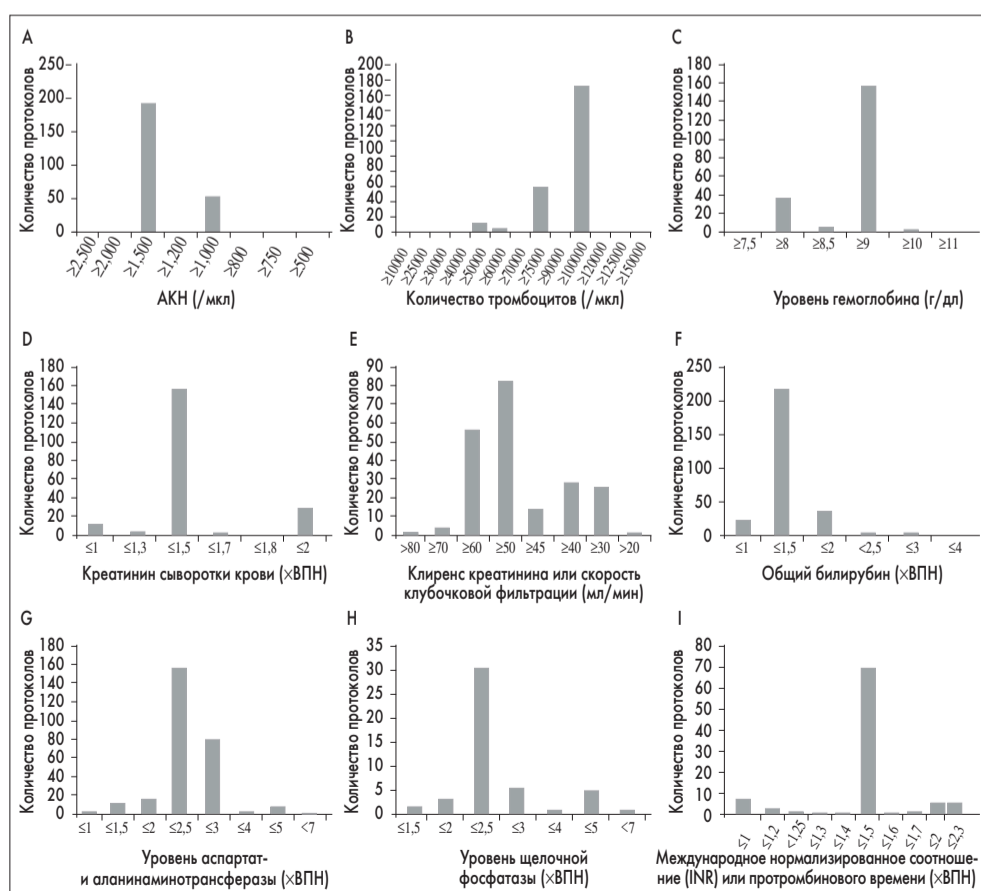


Рис. 1. Частота использования лабораторных показателей для включения в 297 исследований инновационных препаратов в онкологии. Графики отражают указанные в протоколах лабораторные значения и количество протоколов с каждым соответствующим требованием для: А – АКН, В – количества тромбоцитов, С – уровня гемоглобина, D – креатинина сыворотки крови, E – клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации, F – общего билирубина, G – уровней аспартат- и аланинаминотрансферазы, H – уровня щелочной фосфатазы, I – международного нормализованного соотношения (INR) или протромбинового времени (PT). ВПН – верхний предел нормы

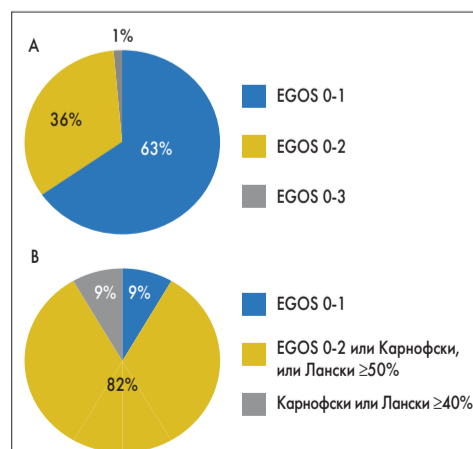


Рис. 2. Требования к ФС, указанные в протоколах исследований новых лекарственных средств в онкологии по критериям ECOG или эквивалентным. А – требования для ФС в 284 протоколах с включением взрослых пациентов. В – требования для ФС в 11 протоколах с включением детей



# Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

**CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE**  
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє  
найбільш комплексний  
біомаркерний аналіз пухлин у світі.<sup>1</sup>

» Клінічно значимі біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше 120 тисяч наукових публікацій

» Мультитехнологічний метод визначає 55 асоціацій «лікарський засіб/ціль»

» Складені профілі більше 70 000 пухлин



[www.ua.amaxa-pharma.com](http://www.ua.amaxa-pharma.com)  
[www.caris-amaxa.com](http://www.caris-amaxa.com)  
[www.carislifesciences.com](http://www.carislifesciences.com)



## СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД



Пацієнтів із певними типами злоякісних пухлин часто лікують однаково, без урахування індивідуальних особливостей



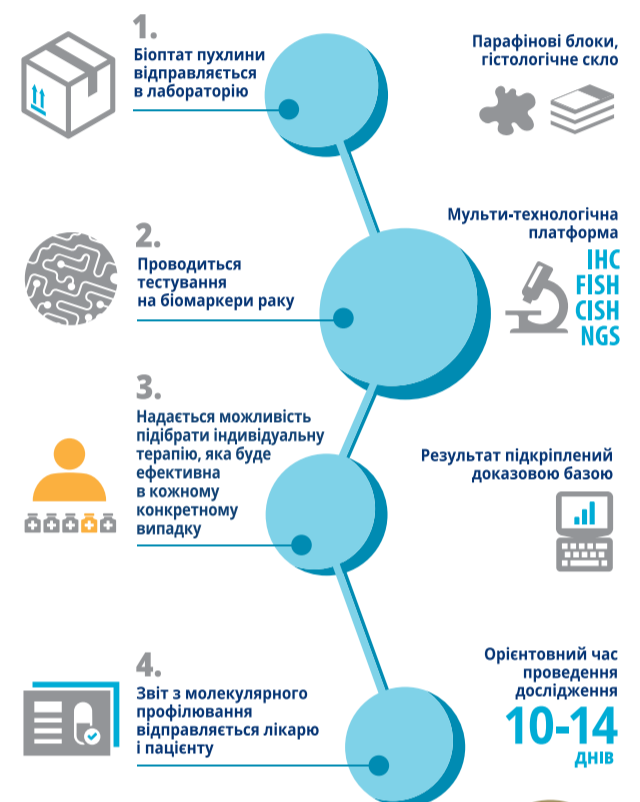
Але для багатьох хворих перший курс стандартної терапії не надає бажаного ефекту

## ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси



Молекулярне профілювання визначає біомаркери



**ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ ІНДІВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ**



## Амакса Фарма - надійний партнер у лікуванні онкологічних захворювань



### Доцетаксел Амакса® (Доцетаксел)

Лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку предміхурової залози, аденокарциноми шлунку, раку голови та шиї.<sup>3</sup>

### Іринотекан Амакса® (Іринотекан)

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком. З метастатичним колоректальним раком, що супроводжується експресією рецептора епідермального фактору росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію. Як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.<sup>4</sup>

### Паклітаксел Амакса® (Паклітаксел)

Лікування раку яєчників, раку молочної залози, прогресуючого недрібноклітинного раку легенів, саркоми Капоші хворих на СНІД.<sup>5</sup>

### Оксаліплатин Амакса® (Оксаліплатин)

Застосовується для ад'ювантної терапії III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини, для лікування метастатичного колоректального раку.<sup>6</sup>

### Гемцитабін Амакса® (Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.<sup>7</sup>

### ЗОЛТА (Золедронова кислота)

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів із злоякісними пухлинами на пізніх стадіях. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.<sup>8</sup>

2015 Caris Life Sciences 2015. Всі права захищені. TN9237 2015. <sup>1</sup> Von Hoff et al. J Clin Oncol (suppl abstr 4013). [www.carislifesciences.com](http://www.carislifesciences.com) <sup>2</sup> VCU Massey Cancer Center, Prince of Wales Hos (NCT02678754) <sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доцетаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 04.02.2016 №65, Реєстр. Посв. №UA/14900/01/01 від 04.02.2016) <sup>4</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Іринотекан Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.02.2016 №77, Реєстр. Посв. №UA/14902/01/01 від 09.02.2016) <sup>5</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Паклітаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №436, Реєстр. Посв. №UA/15145/01/01 від 12.05.2016) <sup>6</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оксаліплатин Амакса® (Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №195, Реєстр. Посв. №UA/14965/01/01 від 16.03.2016) <sup>7</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гемцитабін Амакса® (Наказ МОЗ України від 06.04.2016 №320, Реєстр. Посв. UA/15059/01/02 від 06.04.2016) <sup>8</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛТА (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 №610, Реєстр. Посв. № UA/15207/01/01 від 21.06.2016) Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

