



## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



№ 1 (57)  
лютий 2019 р.  
12 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Алексей Ковалев**

**Вирус папилломы человека  
и его выявление  
методом самозабора:  
европейская модель  
скрининга**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Юрій Гріневич**

**Вакцина проти вірусу  
папіломи людини –  
важливий інструмент  
для первинної профілактики  
раку шийки матки**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Александр Тищенко**

**Современные  
мультидисциплинарные  
подходы в лечении  
гастроинтестинальных  
стромальных опухолей**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук  
**Валентин Свінцицький**

**Зберегти репродуктивне  
здоров'я жінки:  
актуальні питання  
сучасної онкогінекології**

Читайте на сторінці **28**



Врач-гематолог  
**Евгений Куцевой**

**44-й конгресс Европейской  
ассоциации трансплантации  
костного мозга  
Обзор сессии,  
посвященной терапии  
лимфомы Ходжкина**

Читайте на сторінці **12**

**МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ\***

**ІМУНООНКОЛОГІЯ** 



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



\* Програма підтримки пацієнтів

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +38044 354 30 40, факсу: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: [ukraine.safety@roche.com](mailto:ukraine.safety@roche.com)  
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com)  
ТОВ «Рош Україна», Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. [www.roche.ua](http://www.roche.ua)  
Коротка інструкція (інформація про лікарський засіб) знаходиться на стор. 10  
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників  
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів охорони здоров'я

**ТОВ «Рош Україна».**  
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.  
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304.  
[www.roche.ua](http://www.roche.ua)

**Roche**

UA/TCN/1806/0005 (1)

# КІТРУДА®

## БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



I лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ\*, з експресією PD-L1  $\geq 50\%$ , при відсутності мутацій EGFR та/або ALK<sup>10</sup>



I лінія – в комбінації з пемтрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ<sup>10</sup>



II лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1  $\geq 1\%$ , після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK<sup>10</sup>



I лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми<sup>10</sup>

Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії<sup>10</sup>



Монотерапія пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1  $\geq 1\%$ , а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu<sup>10</sup>



Монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом<sup>10</sup>



Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини<sup>10</sup>

Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином<sup>10</sup>

Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини<sup>10</sup>

\* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilwort, N.J., U.S.A.

\*\* НДРЛ – недрібноклітинний рак легень.

**Посилання:** 1. Robert C., Schachter J., Long G.V. 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 R.S., 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. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. 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. Gandhi L. та ін. дослідники для KEYNOTE-189. Пембролізумаб в поєднанні з хіміотерапією для пацієнтів з метастатичним НДРЛ. N Eng J Med, April 16, 2018. 5. Bellmunt J. та ін. дослідники для KEYNOTE-045. Пембролізумаб в якості другої лінії терапії уротеліальної карциноми. N Eng J Med, February 17, 2017. 6. Laura Q.M. та ін. дослідники для KEYNOTE-012. Протипухлинна активність пембролізумабу для нерезектабельних пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї без визначення біомаркерного статусу. J Clin Oncol, 2016. 7. Chen R. та ін. дослідники для KEYNOTE-087. Дані ефективності та безпечності використання пембролізумабу для пацієнтів зі стійкою до лікування та/або рецидивуючою класичною лімфомою Ходжкіна. Clin Oncol 35: 2125–2132. 8. Charles S. Fuchs та інші дослідники для KEYNOTE-059. Безпека та ефективність монотерапії Пембролізумаб у пацієнтів з раніше лікованою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання. JAMA Oncol. Published online March 15, 2018. 9. Dung T. Le та інші дослідники. Мікросателітна нестабільність як предиктор відповіді на блокаду PD-1 при солідних пухлинах. Science 357, 409–413 (2017) 28 July 2017. 10. Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2018 № 1192.

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

Матеріал виготовлений: вересень 2018. Матеріал придатний до: грудень 2019.

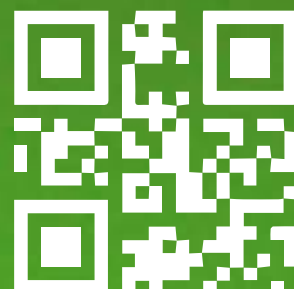
ONCO-1248001-0003



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 © [2018] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.





## НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ<sup>1-9</sup>

Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією до застосування препарату КІТРУДА®.

**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; в I лінії в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного непластоклітинного НДРЛ; 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; монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії; монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини; монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином; монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини; монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом; монотерапія рецидивуючої місцево прогресуючої або метастатичної аденокарциноми шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 (combined positive score (CPS)  $\geq 1$ ), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. **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 отримано у 5 рандомізованих, відкритих клінічних дослідженнях з активним контролем (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-021, і KEYNOTE-045), в яких препарат Кітруда® застосовували 912 пацієнтам із меланою, 741 пацієнтам із НДРЛ і 542 пацієнтам з уротеліальною карциною, і у 4 нерандомізованих, відкритих дослідженнях (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-052 і KEYNOTE-059) препарат Кітруда® застосовували 192 пацієнтам з плоскоклітинним раком голови та шиї, 210 пацієнтам з класичною лімфомою Ходжкіна, 370 пацієнтам з уротеліальною карциною і 259 пацієнтам з раком шлунку. У цих дослідженнях препарат Кітруда® призначали у дозах 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. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10%) при введенні пембролізумабу були втома, висип, свербіж, діарея, нудота і артралгія. Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Імунозалежні побічні реакції, викликані призначенням препарату Кітруда® включали пневмоніт, коліт, гепатит, ендокринопатії, нефрит, гострі шкірні реакції, відторгнення трансплантованого солідного органу. Базуючись на тяжкості побічних реакцій, лікування з Кітруда® має бути припинене або відтерміноване та призначене симптоматичне лікування та/або за потреби призначені кортикостероїди. Імунозалежні побічні реакції, включаючи смертельні випадки виникали у пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна, котрі отримали аlogenну трансплантацію кісткового мозку після лікування з Кітруда®.

МСД не рекомендує застосовувати препарат в цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції до медичного застосування даного препарату.



# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 22 тисяч  
лікарів в Україні



**22000**  
ЛІКАРІВ



91 медична  
лабораторія  
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн-сервіси  
для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, [doctor@synevo.ua](mailto:doctor@synevo.ua)



[synevo.ua](http://synevo.ua)



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo\\_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

# Вирус папилломы человека и его выявление методом самозабора: европейская модель скрининга

Примерно 20% случаев рака у человека являются вирусассоциированными. Сегодня достоверно известны 7 онкогенных РНК- и ДНК-вирусов, которые являются причиной развития Т- и В-клеточной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, саркомы Капоши, гепатоцеллюлярного рака, а также вызывают рак шейки матки, аногенитальные карциномы, рак полости рта, рак назофаринкса. Двухцепочечный ДНК-вирус папилломы является объектом наиболее активного изучения в онкологии. Исследование механизмов вирусного канцерогенеза позволило изменить программы профилактики и скрининга рака шейки матки.

## Вирус папилломы человека

Семейство вирусов папилломы человека (ВПЧ) было открыто в 1972 г. Stefania Jablonska. Наиболее важный вклад в изучение этих канцерогенных вирусов внес Harold zur Hausen, лауреат Нобелевской премии 2008 г. Группа вирусов семейства ВПЧ включает 27 видов, 5 родов и более 170 штаммов.

У человека ВПЧ может вызывать появление остроконечных кондилом, бородавок и злокачественных опухолей. Онкогенными свойствами обладают штаммы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 66, которые по классификации Международного агентства по изучению рака являются биологическими канцерогенами IA класса. ВПЧ в 100% ассоциирован с развитием рака шейки матки, в 90% — с анальным раком, в 40% — с раком влагалища и наружных половых органов, в 50% — с раком полового члена, в 30% — с раком ротоглотки и редко (2,5%) — с раком полости рта и гортани. Дискутируются вопросы о роли ВПЧ в канцерогенезе рака мочевого пузыря, предстательной железы, рака яичника и даже рака молочной железы, однако эти предположения требуют веских доказательств.

## Вирус папилломы человека и рак шейки матки

Еще в середине XIX века, задолго до открытия онкогенных вирусов, врач Ригони-Штерн отметил, что ни у девственниц, ни у монахинь рак шейки матки не развивается.

Сегодня хорошо известно, что ВПЧ-ассоциированный рак связан с сексуальной активностью человека. Вирус может передаваться не только половым, но и бытовым путем, а также во время родов от матери к новорожденному.

После внедрения в организм женщины ВПЧ проникает в базальный слой эпителия шейки матки, преимущественно в зоне перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический. Обычно в течение 6-12 месяцев происходит спонтанная элиминация вируса. При злокачественной форме паразитирования инфекция протекает латентно с последующей активацией процесса и переходом его в стадию клинических проявлений. Инкубационный период может длиться несколько лет. Возможно одновременное заражение ВПЧ нескольких типов.

Взаимодействие между ВПЧ и клетками эпителия шейки матки является стадийным процессом. Острая инфекция переходит в стадию вирусной персистенции, затем в прогрессирование предраковых состояний и, наконец, — в инвазивный рак.

ВПЧ является исключительно интраэпителиальной инфекцией. При ней нет виремии, нет цельного вируса в крови, нет вирусассоциированного цитолиза и гибели клеток. Репликация и высвобождение вируса не связаны с воспалением и высвобождением провоспалительных цитокинов. При ВПЧ-инфекции нет активации антигенпрезентирующих клеток. Противовирусный иммунитет реализуется исключительно на уровне кератиноцитов.

Вирусный геном в базальном слое цервикального эпителия может сохраняться в течение длительного времени, и реактивация ВПЧ возможна через много лет (при депрессии иммунной системы или в пожилом возрасте).

В клетке базального эпителия вирус может существовать в двух формах — эписомальной (вне хромосом клетки) и интросомальной (встроенной в геном). Последняя форма существования вируса является агрессивной и предполагает его персистенцию с вероятным последующим развитием клинических проявлений болезни.

Ряд кофакторов поддерживает персистенцию ВПЧ-инфекции в организме-хозяине. Выживание зависит от вирулентности самого вируса (онкогенные штаммы 16, 18, 51, 56 или 59) или от состава микробиоты (коинфекция), который сильно отличается у разных индивидуумов в шейке матки, влагалище, вульве, половом члене, анусе, ротоглотке.

Персистенция вируса способствует также ослаблению иммунной системы хозяина (иммуносупрессия после трансплантации органа, наличие вируса иммунодефицита человека или *Chlamydia trachomatis*) и факторы, связанные с социальным поведением (курение, бисексуализм, длительное использование гормональных контрацептивов).

## Предраковые изменения и рак шейки матки

Обследование шейки матки начали выполнять давно. Еще Гиппократ говорил о «страданиях маточной шейки» и настаивал, что рак шейки матки лечить нельзя.

Патологические изменения в клетках цервикального эпителия были описаны задолго до открытия ВПЧ-инфекции.

В 1861 г. во Франции был издан атлас Herman Lebert с изображением неокрашенных клеток рака шейки матки. Доклады цитологов в то время рассматривали как не представляющие никакой клинической ценности, однако эти рисунки положили начало развитию новой науки — патологической цитологии.

Систематическое цитологическое исследование мазков для диагностики рака шейки матки начали выполнять одновременно в 1928 г. Aurel Babes в Румынии и George Nicolas Papanicolaou в США. С 1941 г. окрашивание клеток цервикального эпителия с целью их исследования получило название «ПАП-тест», или «ПАП-мазок».

Изучение клеточных аномалий в вагинальных мазках было названо «новой диагностикой рака», и в 1954 г. цитолог George Papanicolaou совместно с гинекологом Herbert Traut издал атлас эксфолиативной цитологии рака шейки матки.

Метод цитологического исследования цервикальных мазков позже стал простым и удобным инструментом онкологического скрининга. На основании цитологических изменений в клетках эпителия были изучены стадии канцерогенеза рака шейки матки и создана цитологическая классификация этой патологии.

Рак шейки матки не является болезнью одного дня. Для развития инвазивной карциномы требуется время и чередование стадий дисплазии. Дисплазия (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, Cervical intraepithelial neoplasia — CIN) характеризуется наличием атипичных клеток на шейке матки. Для каждой степени дисплазии свойственны те или иные изменения — от невыраженных с умеренной пролиферацией клеток базального слоя (CIN I) до тяжелых изменений с появлением патологических митозов и наличием огромных гиперхромных ядер (CIN III).

Наличие дисплазии еще не означает развитие рака шейки матки. Канцерогенез — это не линейный процесс в одну сторону. Только у 1% женщин с CIN I дисплазия переходит в стадию CIN II и CIN III. Лишь у 16-25% женщин CIN II будет прогрессировать до CIN III. CIN III трансформируется в инвазивную карциному не более чем у 12-32% женщин.

Таким образом, цитологическая картина однократно выполненного цервикального мазка не может дать представление о будущих изменениях в шейке матки и только очень условно отражает вероятность развития рака.

К недостаткам цитологического исследования, проводимого у здоровых женщин, следует отнести также высокую вероятность наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов при оценке клеток цервикального эпителия, большую долю субъективных ошибок, необходимость проведения обязательных периодических повторных осмотров, выполнение уточняющих исследований. Недостатками цитологического скрининга являются также сложности его организации: малодоступность, нежелание женщин подвергаться многократным исследованиям, необходимость создания сети хорошо оснащенных цитологических лабораторий и высокая стоимость профилактических массовых осмотров в масштабах всей страны, особенно в случае использования современных методов на основе жидкостной цитологии (например, технология BD SurePath™).

У женщин молодого возраста цитологическое исследование эпителия шейки матки имеет особенно низкую информативность. Для проведения цитологического исследования у пациенток после вакцинации против ВПЧ необходимо создание отдельного протокола скрининга.

## Скрининг рака шейки матки на основе ВПЧ-теста

Рак шейки матки, не связанный с ВПЧ-инфекцией, развивается крайне редко (менее 0,5%). Все случаи рака шейки матки являются вирусассоциированными.

Косвенные признаки вирусного поражения эпителия шейки матки (предраковый комплекс) были известны еще в 1950-х годах. Об этом сообщил J. Ernest Ayre, создатель шпателя для цервикальной биопсии. Leopold G. Koss в 1970-х гг. описал койлоцитарную атипию как признак папилломавирусной инфекции (паракератоз, гиперкератоз, двухъядерные клетки, атипичные плоские клетки с ороговением в центре).

Сегодня хорошо известно, что существует прямая зависимость между вирусным повреждением клетки и ее диспластическими изменениями. Современное обоснование связи CIN и ВПЧ заключается в следующем. CIN I считается морфологическим отражением ВПЧ-инфекции и не требует никакого



А.А. Ковалев

лечения. Поражения на уровне CIN II следует рассматривать как тяжелые проявления инфекции, а не как предраковое состояние.

CIN III считается суррогатным признаком предракового состояния и обычно требует дополнительной уточняющей диагностики, а также лечения (хотя на самом деле только некоторые поражения трансформируются в инвазивный рак).

Условно можно говорить, что существует «опасная» и «неопасная» CIN III. Так, тяжелая дисплазия CIN III, ассоциированная с ВПЧ-штаммом низкого онкогенного риска (например, 68), у 20-летней женщины не представляет риска развития инвазивной карциномы. В то же время наличие CIN III, ассоциированной с ВПЧ высокого онкогенного риска (штамм 16), у 45-летней женщины свидетельствует о большой вероятности развития у нее рака шейки матки.

В настоящее время разработаны несколько гистологических (CIN, LAST), цитологических (WHO, Bethesda) и молекулярная классификация предраковых изменений шейки матки. Состояния CIN II и CIN III соответствуют в классификациях LAST и Bethesda поражению HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion — тяжелое плоскоклеточное интраэпителиальное поражение). Последнее по классификации WHO соответствует умеренной и тяжелой атипии, а на молекулярном уровне (наличие ВПЧ-инфекции) характеризуется как предраковое состояние.

Более глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза рака шейки матки и признание ведущей роли ВПЧ-инфекции в этом процессе привело к фундаментальным изменениям в организации профилактических и скрининговых онкологических программ.

Первый эпидемиологический анализ по изучению смертности от рака был проведен в 1928 г. Janet Lane-Claupon. Она сделала вывод, что повышение выживаемости больных со злокачественными новообразованиями в дальнейшем будет связано не столько с лечением рака, сколько с его ранней диагностикой. Эта идея через 40 лет трансформировалась в концепцию медицинского скрининга, которая была изложена в монографии J.M. Wilson, Y.G. Jungner «Principles and practice of mass screening for disease» в 1968 г.

Критерии популяционного скрининга Вильсона — Джаннера являются основой для внедрения подобного рода программ во всех странах, в которых разрабатываются вопросы профилактики онкологических заболеваний.

Европейские рекомендации по борьбе с раком для населения (3-я версия) предполагают внедрение в систему здравоохранения таких программ, как скрининг колоректального рака, рака молочной железы и шейки матки.

В странах Западной Европы и Северной Америки популяционный скрининг рака шейки матки начали выполнять с конца 1980-х гг. Уже через 3-5 лет, когда охват женского населения скрининговыми программами достиг 70%, отмечено резкое снижение заболеваемости инвазивным раком — с 17,0 до 8,0 на 100 тыс. населения. Заболеваемость этим видом рака в странах Европейского союза продолжает снижаться, в то время как в странах, где скрининг не проводится (Восточная Европа и страны на юг от Сахары), продолжает расти.

По мере накопления опыта в реализации профилактических программ стало ясно, что медицинский эффект онкологического скрининга входит в некоторые противоречия с вопросами его организации и экономической целесообразности.

Снижение общей заболеваемости на уровне всей популяции может быть достигнуто только в случае непрерывной, на протяжении многих лет, реализации программы скрининга, адекватного государственного финансирования и согласия женщин на участие в нем.

Продолжение на стр. 6.

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломного освіти

## Вірус папіломи людини і його виявлення методом самозабору: європейська модель скринінга

Продолжение. Начало на стр. 5.

Очевидно, что расходы на государственную программу скрининга должны быть приемлемыми и не сокращать финансирование других медицинских программ, особенно в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Сам же скрининговый тест должен быть доступным, удобным, неинвазивным, безопасным, недорогим и не нарушать распорядок дня женщины. В противном случае compliance не будет достигнут, а эффект от скрининга будет неполным.

### ВПЧ-скрининг: далеко за пределами классической цитологии

В 2015 г. в Европе внедрены кардинальные изменения в модель скрининга рака шейки матки. К этому времени были закончены глобальные проекты – ROBASCAM trial и NTCC trial, в которых на протяжении нескольких лет принимали участие почти 45 тыс. женщин в возрасте от 29 до 60 лет. Все женщины участвовали в скрининге рака шейки матки на основе выявления ВПЧ. Полученные результаты были сопоставлены с данными цитологического исследования цервикального эпителия каждой женщины. Было установлено, что присутствие ВПЧ зависело от возраста. Так, вирус был обнаружен у 12% женщин в возрасте 29 лет – 33 года и у 2,4% – 59-60 лет.

Была обнаружена полная корреляция между цитологическими изменениями в эпителии шейки матки и присутствием ВПЧ. В клетках без диспластических изменений ВПЧ обнаруживали очень редко (3,6%). При пограничном и легком дискариозе ВПЧ выявляли уже у 34,6% женщин, при умеренном дискариозе – у 88,3%, при тяжелом дискариозе – у 92,5%, при карциноме *in situ* – у 95,2% и при инвазивном раке – у 100% женщин.

Результаты исследований NTCC и ROBASCAM позволили сделать вывод, что скрининг рака шейки матки на основе выявления ВПЧ является на 60-70% эффективней, чем скрининг на основе PAP-теста. Молекулярный тест обеспечивал более высокую частоту предотвращения инвазивной карциномы, чем цитологический скрининг.

После публикации результатов исследований ROBASCAM и NTCC с 2016 г. в странах Европейского союза население участвует в скрининге на основе ВПЧ-теста, который заменяет цитологическое исследование вагинальных мазков. ВПЧ-скрининг начинают выполнять у женщин в возрасте

до 30 лет и далее осуществляют с 5-летними интервалами вплоть до 60 лет (в Швеции скрининг продлен до 65 лет).

### Метод самозабора (Self sampling)

Важной особенностью европейской (шведской) модели скрининга рака шейки матки является метод самозабора, который применяется самой женщиной без участия врача-гинеколога вне медицинского учреждения. Для проведения ВПЧ-теста получения клеток цервикального эпителия не требуется, достаточно исследовать только вагинальную слизь.

Для самозабора используют специальный HPV Test Qvintip, который производится шведской компанией Arprovis. Это надежный и простой в применении набор для самостоятельного взятия небольшого количества влажного отделяемого. В набор входит пластиковая палочка с рабочей намокающей головкой, пластиковая пробирка, инструкция и конверт для пересылки.

В удобное для себя время и в удобной обстановке без участия врача женщина выполняет самообследование и затем отправляет образец по почте в сертифицированную лабораторию для проведения исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовать для проведения ВПЧ-теста обычные щетки, которые применяются при цитологическом ПАП-исследовании цервикального мазка, нельзя, поскольку материал быстро высыхает.

### Сертифицированная лаборатория

После выполнения самообследования рабочая часть инструмента Qvintip должна быть помещена в сухую транспортную пробирку и отправлена в сертифицированную лабораторию для проведения ДНК-генотипирования с помощью ПЦР в режиме реального времени. Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении числа копий) специфичного для данного возбудителя участка ДНК.

ПЦР должна обнаружить и идентифицировать все штаммы ВПЧ высокого канцерогенного риска в исследуемом биоматериале: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59. Выявление вирусной ДНК во влажном отделяемом свидетельствует о наличии ВПЧ-инфекции, которая ассоциирована с риском развития инвазивного рака.

Требования к лаборатории, которая проводит скрининговые исследования в масштабах всей страны, очень высоки. Такая лаборатория должна решать вопросы логистики (быстрая доставка материала из любой отдаленной точки), иметь большой опыт проведения массовых исследований методом ПЦР, а также европейские сертификаты для работы с тестом Qvintip. Очень важен последующий учет результатов

и преемственность работы лаборатории с клиницистами для проведения уточняющей диагностики и при необходимости – соответствующего лечения.

В Украине такой сертифицированной лабораторией, отвечающей всем требованиям к проведению популяционного скрининга, является медицинская лаборатория «Синэво».

### Мотивация женщин для участия в скрининге рака шейки матки

В Украине организация популяционного скрининга рака хотя бы одной локализации представляет непростую задачу. До сих пор онкологический скрининг в нашей стране проводился на индивидуальной основе и не влиял на заболеваемость и смертность. До последнего времени в Украине не были решены вопросы: кто должен заниматься организацией популяционного скрининга, кто будет платить за проведение скрининговых тестов и как мотивировать людей без признаков заболевания проходить регулярные профилактические обследования?

Сегодня задачи по организации некоторых видов онкологического скрининга возложены на семейных врачей. Однако организовать массовый цитологический скрининг на основе ПАП-теста семейные врачи не смогут. От этого многоэтапного дорогостоящего процесса, требующего создания широкой сети женских консультаций и цитологических лабораторий, отказываются даже страны с хорошо развитой системой здравоохранения.

В Европейском союзе осознали, что врач должен лечить больного пациента, а не заниматься массовыми профилактическими осмотрами здоровых женщин. На профилактические осмотры не хватает медицинских ресурсов, которые и так очень ограничены.

Не отказываясь от принципов профилактики онкологических заболеваний, в странах Европейского союза изменили модель скрининга. Вместо дорогостоящей и не всегда эффективной модели цитологического теста предпочтение отдали молекулярному ВПЧ-тесту как более информативному, доступному для населения и экономически целесообразному.

Перед внедрением метода самозабора Qvintip был протестирован у 75 тыс. женщин в госпитале Университета Уппсалы в Швеции. Анкетирование показало, что все женщины предпочли метод самозабора периодическим осмотрам у врача-гинеколога. Метод самозабора (Self sampling) резко повысил мотивацию европейских женщин к участию в скрининге.

По предварительным подсчетам, в Украине более 60% женщин не участвуют в скрининге рака шейки матки из-за нежелания посещать женскую консультацию, нехватки времени, субъективных психологических неудобств во время осмотра. 70% женщин, у которых выявлен инвазивный рак шейки матки, никогда не проводили ПАП-исследование по разным причинам. Все заболевшие женщины до этого чувствовали себя здоровыми.

**Внедрение европейской модели в Украине позволит начать эффективную программу популяционного скрининга рака шейки матки в условиях проводимой реформы здравоохранения.**

# 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»:  
загальномережеві та всі тематичні номери



## З М І С Т

## ОНКОЛОГІЯ

<b>Нові можливості в терапії рефрактерного метастатичного колоректального раку</b> М. Ешенбрэннер, О.О. Колеснік, Я.В. Шпарик та ін. ....	8
<b>Атезолізумаб: прорив у лікуванні дрібноклітинного раку легені за останні майже 30 років</b> .....	11
<b>44-й конгресс Європейської асоціації трансплантації костного мозга</b> <b>Обзор сессии, посвященной терапии лимфомы Ходжкина</b> Е.В. Куцевой .....	12
<b>Кітруда® знижує ризик смерті на 31% порівняно з хіміотерапією у попередньо лікованих пацієнтів із прогресуючим раком стравоходу та гастроєзофагеального з'єднання, у яких пухлини експресують PD-L1</b> .....	14
<b>FDA надало статус пріоритетного розгляду препарату Кітруда® для першої лінії лікування пацієнтів із рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї</b> .....	14
<b>Вакцина проти вірусу папіломи людини – важливий інструмент для первинної профілактики раку шийки матки</b> Ю.Я. Гріневич .....	15
<b>Комбінація атезолізумабу та наб-паклітакселу в 1-й лінії терапії при PD-L1-позитивному метастатичному потрійному негативному раку грудної залози</b> .....	18
<b>Дослідження TRIBE-2: пошук оптимальної стратегії 1-ї та 2-ї ліній терапії при метастатичному колоректальному раку</b> .....	18
<b>FDA схвалило пріоритетний розгляд препарату ентректиніб компанії Roche</b> .....	23
<b>Современные мультидисциплинарные подходы в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей</b> А.М. Тищенко, Е.В. Мушенко, Р.М. Смачило и др. ....	24
<b>Трудный диагноз: бронхиолоальвеолярный рак в практике пульмонолога</b> В.А. Сергеева, Р.Н. Стешенко, А.А. Рощина и др. ....	34
<b>Использование теста Oncotype DX® для персонализированного лечения женщин с ранним раком молочной железы</b> А.А. Мельник .....	37
<b>Пертузумаб в ад'ювантній терапії HER2-позитивного раку грудної залози ранніх стадій</b> .....	39

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

<b>Активність ельтромбопагу при тяжкій апластичній анемії</b> Ф. Шайнберг .....	17
<b>Рекомбінантний людський тромбоектин у лікуванні тромбоцитопенії після хіміотерапії у пацієнтів з гострим лейкозом</b> Xia Zhen, Chen Yu, Du Xin та ін. ....	31

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

<b>106 онкохворих дітей отримали персоналізовані подарунки від співробітників Takeda в Україні</b> .....	7
--	---

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Вирус папилломы человека и его выявление методом самозабора: европейская модель скрининга</b> А.А. Ковалев .....	5
--	---

## 106 онкохворих дітей отримали персоналізовані подарунки від співробітників Takeda в Україні

У січні 2019 року біофармацевтична компанія Takeda в Україні провела соціальну акцію, приурочену до Старого Нового року, для дітей з онкогематологічних відділень НДСЛ «ОХМАТДИТ».



«Загадай бажання янголу» – саме така назва акції, у рамках якої кожна дитина, котра під час новорічних та різдвяних свят перебувала на лікуванні в онкогематологічних відділеннях ОХМАТДИТУ, отримала сюрприз від співробітника компанії Takeda.

Колектив компанії власноруч виготовив паперових янголят, які потім, вже з іменами та віком дітлахів, прикрасили ялинку в офісі компанії. Так, кожен співробітник або гість Takeda мав можливість обрати свого паперового янгола та підготувати подарунок-сюрприз (іграшку, гру тощо) для цієї дитини.

Діти з онкогематологічних відділень ОХМАТДИТУ (загальної гематології, інтенсивної хіміотерапії, трансплантації кісткового мозку, гемостазу, денного стаціонару) отримали подарунки від співробітників компанії Takeda в Україні на Старий Новий рік.

«Кожний хлопчик або дівчинка чекають на турботу, любов та підтримку, а особливо ті, які мають тяжкі захворювання. Завдяки акції «Загадай бажання янголу» вже другий рік поспіль нашим співробітникам вдається стати «персональними янголами» та подарувати радість кожній дитині з онкогематологічних відділень лікарні, а це аж 106 дітлахів», – наголошує директор Takeda в Україні Кокі Сато.

«Реакція дітей на подарунки та, власне, їх очікування – це те, що неможливо купити за гроші. Коли співробітники Takeda привезли подарунки, ті діти, які були у змозі це зробити, вийшли з палат та нетерпляче чекали, коли ж з'явиться саме їх сюрприз, – розповідає про акцію лікар-психолог Центру медико-психологічної, соціально-реабілітаційної допомоги НДСЛ «ОХМАТДИТ» Анастасія Меркотян. – Для дітей, чий будні складаються із крапельниць, курсів хіміотерапії, лікарняних стін, це не просто приємно, а дійсно необхідно. Я мала змогу особисто бачити очі дітей, коли вони отримували та розпакували подарунки. І я щиро рада, що хоча б деякий час вони посміхались і думали не про свою хворобу, а про те, що саме знаходиться всередині яскравої коробки».

Щиро дякуємо адміністрації та завідувачам онкогематологічних відділень НДСЛ «ОХМАТДИТ» за допомогу у проведенні акції «Загадай бажання янголу» – за можливість створити свято для маленьких пацієнтів.

Компанія Takeda в Україні вже вдруге проводить цю акцію. Минулого року на лікуванні в онкогематологічних відділеннях медичного закладу перебували 75 онкохворих дітей, які отримали омріяні подарунки від співробітників компанії.

www.takeda.ua

**ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**10 років разом ІМФ** Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ  
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
Інтернаціональний симпозіум досліджень медичної науки у практиці охорони здоров'я в Україні

**НСМ IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ**  
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки: Президент України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації, Київської Обласної Ради України з питань охорони здоров'я

Організатори: НДСЛ ім. П. П. Шухевича, ІМТ, Київська ІМТ

Генеральний партнер: Canon

Офіційні партнери: ІМФ, ЮРІД-ПАРМ

Офіційний спонсор:

**17-19 квітня 2019 року**

КРАЇН 35 65 НАУКОВИХ ЗАХОДІВ  
ЕКСПОНЕНТІВ 400 800 ДОПОВІДАЧІВ  
ВІДВІДУВАЧІВ 15000 100 ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лаво-Бережківська»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я  
PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників  
✓ Науково-практичні заходи  
✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 med@imtkiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA WWW.HCM.IN.UA

# Нові можливості в терапії рефрактерного метастатичного колоректального раку

Колоректальний рак (КРР) є третім найпоширенішим злоякісним новоутворенням у чоловіків і жінок. У значній кількості пацієнтів на момент встановлення діагнозу вже присутні метастази, що значно погіршує прогноз. Варіанти лікування хворих на метастатичний КРР (мКРР) обмежені, особливо в разі прогресування після 1-ї та 2-ї ліній терапії. Новим можливостям лікування рефрактерного мКРР була присвячена науково-практична конференція, що відбулася 25 січня цього року у готелі Hilton Kyiv за підтримки компанії «Серв'є Україна».



З вітальним словом перед учасниками конференції виступив генеральний директор «Серв'є Україна» Мішель Ешенбреннер. Він зазначив, що останніми роками Servier нарощує інвестиції в онкологічний та гематологічний на-

прями, їх розвиток є пріоритетним для компанії. У листопаді 2018 року на фармацевтичному ринку України з'явився Лансурф® – препарат для лікування пацієнтів з мКРР. Нещодавно Servier завершила придбання онкологічного підрозділу американської фармацевтичної компанії Shire, що дозволило розширити онкологічний портфель препаратами Oncaspar® (пегаспаргаза) та Onivyde® (пегільований ліпосомальний іринотекан). За словами М. Ешенбреннера, «Серв'є Україна» добре усвідомлює непросту ситуацію, яка склалася стосовно онкопатології в нашій країні, і докладно максимальних зусиль, щоб виправдати сподівання пацієнтів і лікарів на нове, більш ефективне та безпечне лікування раку.



Конференцію відкрила директор Національного інституту раку, доктор медичних наук Олена Олександрівна Колеснік (м. Київ). У своїй доповіді Олена Олександрівна зазначила, що особливостю проблеми КРР в Україні є порівняно низька захворюваність при високій смертності. Це зумовлено передусім відсутністю належного скринінгу. На жаль, протягом останніх 5 років збільшилася кількість пацієнтів, у яких захворювання діагностується на III-IV стадіях, коли можливості лікування є обмеженими. Однорічна смертність пацієнтів з пізніми стадіями КРР становить 31-37%. Близько 50% пацієнтів із КРР мають метастатичне ураження печінки, у 25% виявляють синхронні метастази. Основна стратегія лікування таких хворих включає активну хірургічну тактику, розширення можливостей комбінованого лікування та адекватне діагностичне обстеження. Поява нових препаратів з доведеною ефективністю розширює

можливості лікування.



Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик нагадав, що фторпіримідини, серед яких найвідомішим є 5-фторурацил, з метою паліативної терапії при пізніх стадіях КРР почали застосовувати з кінця 1950-х років. Препарати цієї групи дотепер залишаються важливою складовою різних схем лікування хворих на КРР.

З 1970-х років для модуляції дії 5-фторурацилу використовують лейковорин (кальцію фолінат). Останніми роками замість внутрішньовенного введення 5-фторурацилу все частіше перорально призначають фторпіримідини, які забезпечують подібні показники виживаності, проте є зручнішими у застосуванні. Важливим досягненням 1990-х років було впровадження двох нових цитостатиків – іринотекану й оксаліплатину, а також різних комбінацій, що включають один із цих засобів разом з 5-фторурацилом і лейковорином. Останнє десятиліття відзначилося впровадженням у клінічну практику препаратів таргетної дії, зокрема моноклональних антитіл проти фактора росту ендотелію судин (VEGF) та рецептора епідермального фактора росту (EGFR), а також імунотерапії.

Загальноприйнятною стандартною практикою лікування при мКРР є підтримувальна терапія до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. З цією метою використовують різні стратегії, зокрема stop-and-go, реінтродукцію, «хіміотерапевтичні канікули», інтермітентну терапію та ін.

Значне покращення виживаності пацієнтів з мКРР за останнє десятиліття зумовлене не стільки досягненнями в терапії 1-ї лінії, скільки додатковими ефектами від подальших ліній лікування. Доведено, що медіана виживаності подовжується при збільшенні кількості ліній терапії. Щоб максимізувати результати, пацієнти мають отримати всі можливі активні агенти. Актуальною є проблема резистентності до лікування та дослідження критеріїв чутливості до різних груп препаратів, особливо нових терапевтичних засобів. Одним із досягнень останніх років стало впровадження для пізніх ліній лікування мКРР препарату з групи антиметаболітів TAS-102, або Лансурф®. Він складається з трифлуридину (аналог нуклеозиду, який включається в ДНК, перешкоджаючи її синтезу, внаслідок чого пригнічується клітинна проліферація) і типірацилу (інгібітор ферменту тимідинфосфорилази, який у звичайних умовах сприяє швидкому метаболізму трифлуридину).



Доповідь завідувача кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора Олексія Олексійовича Ковальова була присвячена новим можливостям у лікуванні рефрактерного мКРР, які надає інноваційний препарат Лансурф®.

До 1990 року вважалося, що мКРР є абсолютно резистентним до дії цитостатиків. З 1970 по 1985 рік клінічні випробування пройшли 75 хіміопрепаратів для лікування цієї патології, і 5-фторурацил був єдиним, що продемонстрував ефективність. Перші комбінації з 5-фторурацилом включали інтерферон-α, метотрексат, семустин, вінкрисдин та левамизол. У 2000-х роках з'явилися ефективніші схеми з іринотеканом (FOLFIRI) та оксаліплатином (FOLFOX), а також комбіновані хіміотерапевтичні режими з включенням таргетних

препаратів. Завдяки цим схемам медіана загальної виживаності хворих на мКРР збільшилась до 30 міс.

Однак стратегія лікування пацієнтів з КРР на пізніх стадіях потребувала оптимізації. З огляду на головні завдання терапії на цьому етапі, а саме тривалий контроль хвороби та підтримання якості життя, був розроблений новий препарат для перорального застосування у формі проліків – трифлуридин/типірацилу гідрохлорид. Після потрапляння всередину ракових клітин трифлуридин вбудовується у ДНК, що викликає її дволанцюжковий розрив та пригнічує ріст пухлини. У перших дослідженнях трифлуридин забезпечував зменшення розмірів пухлини у пацієнтів з раком грудної залози та раком товстої кишки. Проте вже тоді стало зрозуміло, що ця речовина має неоптимальний фармакокінетичний профіль (дуже короткий період напіввиведення – 12 хв) і викликає тяжкі побічні ефекти, зокрема тяжку й тривалу супресію кісткового мозку, що не дозволяло досягати терапевтичних концентрацій. Швидка деградація трифлуридину після перорального прийому зумовлена його активним метаболізмом під дією тимідинфосфорилази в печінці. Щоб вирішити цю проблему, трифлуридин поєднали з типірацилом – інгібітором тимідинфосфорилази з додатковими антиангіогенними властивостями. Ефективність і безпека трифлуридину/типірацилу (Лансурф®) у пацієнтів з рефрактерним мКРР уперше були продемонстровані в дослідженнях, що проводилися у Японії. Щоб розширити ці результати на глобальну популяцію, було ініційовано дослідження III фази RECURSE, до участі в якому було залучено 800 пацієнтів зі 101 клінічного

центру Європи, США, Австралії та Японії. Основними критеріями включення були добрий функціональний статус (ECOG 0-1); задовільна функція кісткового мозку, печінки та нирок; попереднє застосування не менше двох ліній стандартної терапії (зокрема фторпіримідинами, іринотеканом, оксаліплатином, бевацизумабом, цетуксимабом або панітумумабом); прогресування пухлини впродовж 3 міс після останнього курсу хіміотерапії (6 міс у разі ад'ювантної терапії), а також клінічно значимі побічні реакції на тлі стандартних схем хіміотерапії, які унеможливили їх повторне застосування. Пацієнтів рандомізували 2:1 для лікування препаратом Лансурф® або плацебо 4-тижневими циклами. Додатково всім пацієнтам призначали найкращу підтримувальну терапію, за винятком інших протипухлинних засобів, гормональної та імунотерапії. Пацієнтів обстежували через кожні 2 тижні під час лікування і через кожні 8 тижнів після припинення терапії. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність; вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування, частоту відповіді, частоту контролю хвороби та безпеку.

У групі пацієнтів, які застосовували Лансурф®, медіана загальної виживаності становила 7,2 міс проти 5,2 міс у групі плацебо, що відповідало зниженню ризику смерті від будь-яких причин на 32% (p<0,001); однорічна загальна виживаність становила 27 та 18% відповідно (рис. 1).

Медіана виживаності без прогресування також була значно вищою при лікуванні препаратом Лансурф® (рис. 2). Крім того, Лансурф® сприяв збереженню функціонального статусу пацієнтів: медіана часу від початкової оцінки ECOG 0-1 до ECOG ≥2 становила 5,7 міс у групі хворих, що приймали Лансурф®, порівняно з 4,0 міс у групі плацебо (p<0,001).

Аналіз даних по підгрупах пацієнтів підтвердив ефективність препарату

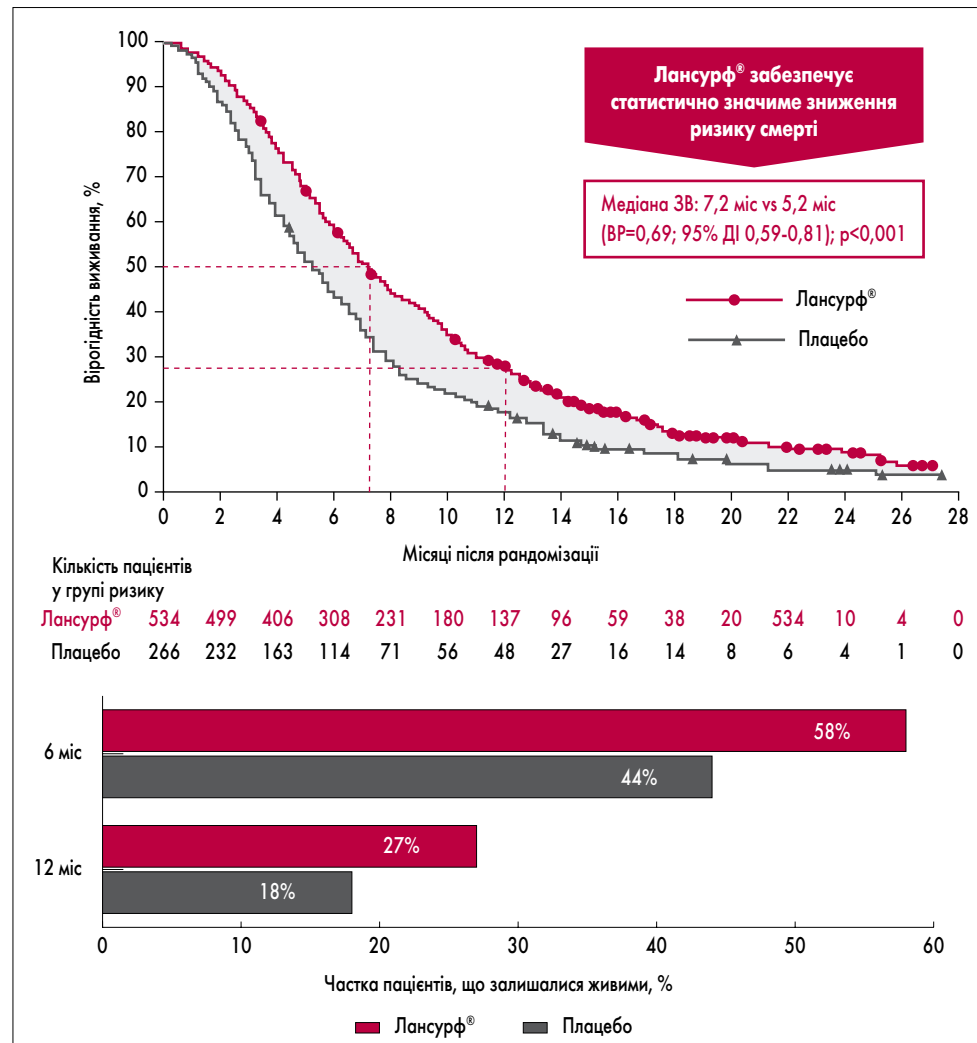


Рис. 1. Загальна виживаність пацієнтів з рефрактерним мКРР







II INTERNATIONAL CONFERENCE  
November 21-22, 2019 | Kyiv, Ukraine

## Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem

DEAR COLLEAGUES!

We invite you to the II International Conference "Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem" dedicated to the 120th anniversary of the birth of Academician RE Kavetsky.

The Conference is timed with the 25th anniversary of RE Kavetsky IEPOR membership in the OECI. Information about the conference program and registration procedure will be available soon at the IEPOR website: <http://iepor.org.ua/en/conferences/tumor-host-2019.html>

### SCIENTIFIC AREAS COVERED BY THE CONFERENCE

- Systemic and tumor metabolism
- Molecular and cellular pathobiology
- Tumor microenvironment
- Inflammation and immune response in cancer
- Cancer prevention and therapy: new technologies and individualization

### PARTICIPATION, REGISTRATION AND ABSTRACT SUBMISSION

Form of participation: oral, poster presentation or abstract publication only.  
Deadline for the abstract submission — June 1, 2019.  
Conference languages are English and Ukrainian.  
To participate in the work of the conference, please, register by filling a form and submit an abstract. Abstracts (in English) will be peer-reviewed and published in the international scientific journal "Experimental Oncology".

### REGISTRATION FEE

The registration fee and the abstract publication fee should be paid before June 1, 2019.  
The registration fee is 500 UAH, for students and postgraduates — 250 UAH, for the only abstract publication — 120 UAH. For foreign participants the registration fee is 100 USD, paid in UAH.  
The registration fee includes full event attendance, publication of one abstract, issued certificate of participation and conference materials.

### CONTACT PERSON

Dr. Irina Ganusevich, PhD  
E-mail: [ieporconference@gmail.com](mailto:ieporconference@gmail.com)  
Tel: +38 (096) 513-71-35



### VENUE

45, Vasylkivska Str, RE Kavetsky IEPOR NASU, Kyiv-03022, Ukraine

We are looking forward to see you in Kyiv!  
Kind regards,  
Organizing committee

With the support of a Charitable Fund "Unity Against Cancer"

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 імунітохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- 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. Коломіїченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, 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 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, 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 ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасщікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько, 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, 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 ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко  
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

Адреса для листів:  
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.  
E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:  
Редакція ..... (044) 521-86-98, 521-86-86  
Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-16  
Відділ передплати та розповсюдження .. (044) 364-40-28  
Газету віддруковано в ТОВ «СТУДІЯ 69»  
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку 11 березня 2019 р.  
Замовлення № 0000014. Наклад 12 000 прим.  
Юридично підтверджений наклад.

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

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.



### ТЕЦЕНТРИК®

**Склад:** аїоно речовина: атезолізумаб; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу.  
**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Показання.** Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою: яким не можна призначити цисплатинісну хіміотерапію або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-1/РD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності РD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту; РD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлинноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгибуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування РD-L1 з РD-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. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струмною або болосною. **Побічні реакції.** Уротеліальна карцинома (Пацієнти з непереносимістю цисплатину, а також з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком). Найбільш частими побічними проявами у пацієнтів (≥ 20%) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 2%) ступеня тяжкості 3–4 були: втома, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність та ін. **Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ).** 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%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня (≥ 2%) були задишка, пневмоніт, підвищення температури та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції про застосування (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення НР/UA/15872/01/01). Зміни внесені Наказом МОЗ України 24.01.2018 р. № 123

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +38044 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: [ukraine.safety@roche.com](mailto:ukraine.safety@roche.com)

Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com)

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників  
Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна»  
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна».  
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.  
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304.  
[www.roche.ua](http://www.roche.ua)



UA/TCV/1866/0005 (1)

# Атезолізумаб: прорив у лікуванні дрібноклітинного раку легені за останні майже 30 років

**Дрібноклітинний рак легені (ДРЛ), що становить близько 15% від усіх випадків раку легені, є одним з найагресивніших злоякісних новоутворень із поганим прогнозом. П'ятирічна виживаність при ДРЛ не перевищує 7%, на момент встановлення діагнозу у 60% пацієнтів наявні віддалені метастази. Головним фактором ризику є куріння, яке відповідає за високий рівень мутацій при ДРЛ. На відміну від недрібноклітинного раку легені походження клітин ДРЛ точно не встановлено; найімовірніше, ДРЛ розвивається з нейроендокринних клітин або їх попередників. Гістологічно ДРЛ характеризується дрібними клітинами, у яких майже немає цитоплазми, відсутні або ледь помітні ядра; у великій кількості відзначають мітози та некрози. Індекс Ki-67 зазвичай становить >50-70%, що вказує на високу динаміку проліферації пухлинних клітин. Мутації туморсупресорних генів TP53 і RB1 виявляються у більшості пацієнтів, мутації PTEN – у 10-18% хворих [1].**

Стандартною 1-ю лінією лікування ДРЛ пізніх стадій є платиновмісна хімотерапія (ХТ; карбоплатин або цисплатин+етопозид). Незважаючи на частоту відповіді 60-65%, стосовно виживаності за останні майже три десятиліття не було жодного прогресу порівняно з плацебо; медіана загальної виживаності (ЗВ) становила приблизно 10 міс. Дрібноклітинний рак легені відрізняється високим мутаційним навантаженням, тобто ця пухлина є імуногенною і може відповідати на інгібітори контрольних точок. Це дало підстави вважати, що додавання імунотерапії до ХТ може посилювати протиопухлинний імунітет і покращувати результати лікування. Дійсно, у пацієнтів із рефрактерним або метастатичним ДРЛ спостерігалася певна активність імунотерапії, проте у дослідженні ІІ фази з підтримувальною терапією пембролізумабом і в дослідженні ІІІ фази (іпільімуаб+ХТ) не вдалося покращити ефективність 1-ї лінії терапії ДРЛ пізніх стадій.

Великі надії у лікуванні ДРЛ поклалися на атезолізумаб – препарат гуманізованих моноклональних антитіл проти ліганду білка клітинної смерті 1 (PD-L1). У дослідженні І фази монотерапія атезолізумабом продемонструвала прийнятний профіль безпеки і клінічну користь, яка зберігалася протягом тривалого періоду [2]. З огляду на ці дані було ініційовано міжнародне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження І/ІІІ фази ІМpower133, у якому оцінювали ефективність і безпеку атезолізумабу в комбінації з ХТ (карбоплатин+етопозид) у 1-й лінії терапії пацієнтів із ДРЛ пізніх стадій [3].

В ІМpower133 залучали пацієнтів із гістологічно або цитологічно підтвердженим ДРЛ пізніх стадій відповідно до класифікації VALSG. Іншими критеріями включення були наявність вогнища у легенях, яке можна було виміряти за критеріями RECIST 1.1; функціональний статус ECOG 0 або 1; відсутність системної терапії ДРЛ в анамнезі. Пацієнти з метастазами у центральній нервовій системі могли брати участь, якщо ці метастази були безсимптомними. Основними критеріями виключення були аутоімунні захворювання та попередня терапія агоністами CD137 або блокаторами імунних контрольних точок.

Пацієнтів рандомізували 1:1 для отримання в індукційній фазі чотирьох 21-денних циклів карбоплатину (AUC 5 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно в 1-й день циклу) та етопозиду (100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно у 1-3-й день циклу) плюс атезолізумаб (1200 внутрішньовенно у 1-й день циклу) або плацебо. Після індукції слідувала підтримувальна фаза, у якій пацієнти отримували атезолізумаб або плацебо до появи неприйнятної токсичності або прогресування захворювання за критеріями RECIST. За наявності клінічної користі лікування атезолізумабом можна було продовжувати й після прогресування.

Первинною кінцевою точкою була ЗВ (час від рандомізації до смерті) та виживаність без прогресування (ВБП; час від рандомізації до прогресування або смерті від будь-яких причин). Основними вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді та тривалість відповіді.

У дослідження включили 403 пацієнти зі 106 клінічних центрів 21 країни – 201 у групу атезолізумабу та 202 у групу плацебо. За вихідними клініко-демографічними

характеристиками групи були добре збалансованими.

На час запланованого аналізу медіана спостереження становила 13,9 міс. Померли 104 (51,7%) пацієнти у групі

атезолізумабу та 134 (51,7%) хворих у групі плацебо. Загальна виживаність була значно більшою у групі атезолізумабу (медіана 12,3 міс) порівняно з групою плацебо (медіана 10,3 міс), що відповідало зниженню

ризик смерті на 30% у групі атезолізумабу (p=0,007; рис. А). Однорічна ЗВ становила 51,7% у групі атезолізумабу проти 38,2% у групі плацебо.

Медіана ВБП також була значно довшою у групі атезолізумабу порівняно з групою плацебо (5,2 vs 4,3 міс відповідно); ризик прогресування або смерті при лікуванні атезолізумабом знижувався на 23% (p=0,02; рис. Б).

Користь атезолізумабу стосовно ЗВ та ВБП спостерігалась у всіх підгрупах пацієнтів (рис. В).

За частотою і тривалістю об'єктивної відповіді групи суттєво не відрізнялися. Повна відповідь була отримана у 2,5% пацієнтів групи атезолізумабу та 1,0% хворих групи плацебо.

Медіана тривалості лікування атезолізумабом становила 4,7 міс, середня кількість отриманих доз – 7 (від 1 до 30). За середньою кількістю отриманих доз хіміопрепаратів групи не відрізнялися (4 дози карбоплатину та 12 – етопозиду).

Найчастішими небажаними подіями 3-4 ступеня, пов'язаними з лікуванням, були нейтропенія й анемія. Імунозалежні події спостерігалися у 79 (39,9%) пацієнтів групи атезолізумабу та в 48 (24,5%) хворих групи плацебо; зазвичай це були висип і зниження функції щитоподібної залози.

Отже, у дослідженні ІМpower133 було продемонстровано, що в типовій популяції пацієнтів із ДРЛ додавання атезолізумабу до карбоплатину та етопозиду в 1-й лінії терапії добре переноситься й асоціюється зі значним покращенням показників ЗВ та ВБП. Безперечно, це визначні результати, які перервали негативну тенденцію у вивченні імунотерапії при ДРЛ.

Втім, проведене дослідження залишило кілька відкритих питань. По-перше, пацієнти контрольної групи отримали 4 цикли ХТ (як і планувалося), проте всі міжнародні настанови рекомендують призначати цій категорії хворих до 6 циклів ХТ. По-друге, вплив підтримувальної терапії атезолізумабом на ЗВ залишається не до кінця зрозумілим. Зрештою, лише 7,4% пацієнтів контрольної групи отримували атезолізумаб після прогресування захворювання (тобто у 2-й лінії), через що важко оцінити, що є більш ефективним: послідовне чи одночасне застосування ХТ й атезолізумабу.

**На підставі результатів ІМpower133 Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у грудні 2018 р. надало право на пріоритетний розгляд атезолізумабу в комбінації з ХТ для 1-ї лінії терапії ДРЛ пізніх стадій, і 19 березня поточного року атезолізумаб отримав схвалення FDA за цим показанням [4]. Таким чином, після впровадження платиновмісної ХТ у 1990-х роках атезолізумаб став першою новою опцією лікування пацієнтів із ДРЛ, яка забезпечує клінічно важливі переваги щодо виживаності.**

## Література

1. Tsoukalas N., Aravantinou-Fatorou E., Baxevanos P. et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations. Ann Transl Med. 2018 Apr; 6 (8): 145.
2. Sequist L.V., Chiang A., Gilbert J. et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi493-vi496, 2016.
3. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6; 379 (23): 2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25.
4. FDA approves Roche's Tecentriq in combination with chemotherapy for the initial treatment of adults with extensive-stage small cell lung cancer. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-03-19.htm>

Підготував **Олексій Терещенко**

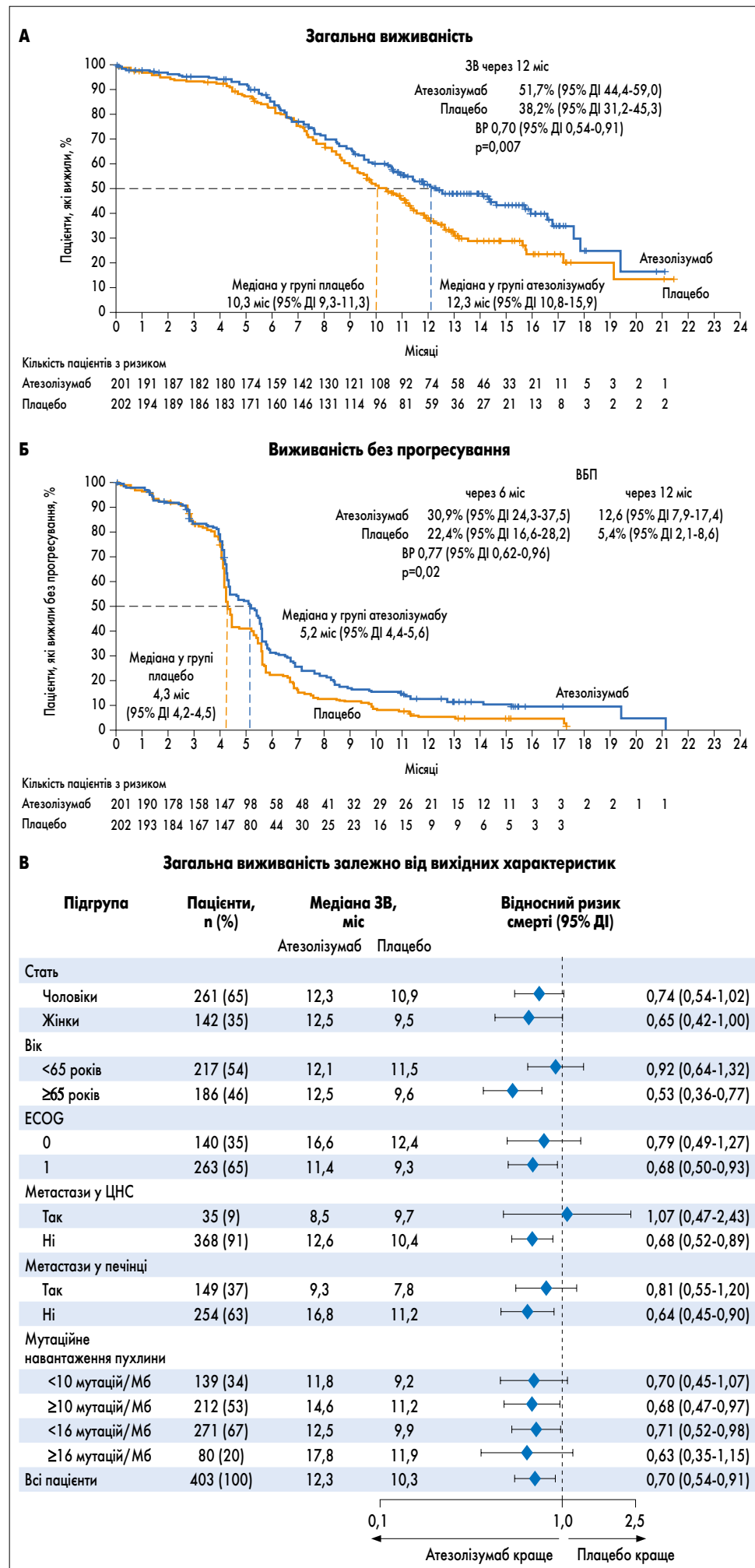


Рис. Дослідження ІМpower133: загальна виживаність і виживаність без прогресування в ІТ-популяції



**Е.В. Куцевой**, гематолог, научно-исследовательское отделение химиотерапии гемобластозов и адьювантных методов лечения, Национальный институт рака, г. Киев

# 44-й конгресс Европейской ассоциации трансплантации костного мозга

## Обзор сессии, посвященной терапии лимфомы Ходжкина

В марте 2018 года в Лиссабоне состоялся 44-й конгресс Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT). В этом самом авторитетном мировом форуме в данной области приняли участие более 4 тыс. клиницистов, иммунологов, фармацевтов, медицинских сестер, психологов, микробиологов и других специалистов со всех континентов. Отрывала программу конгресса сессия, посвященная лечению лимфомы Ходжкина.



Е.В. Куцевой



Участников сессии приветствовал президент EBMT Мохамед Моти. Он кратко рассказал об истории изучения лимфомы Ходжкина. Первое упоминание о болезни, которую теперь мы знаем как лимфома Ходжкина, найдено в работе Мальпигия в 1666 году. Докладчик напомнил существующую классификацию лимфомы Ходжкина (ЛХ), привел статистические данные о ее распространенности на примере канцер-регистра США, где это заболевание регистрируется у 8500 пациентов в год и занимает 9-е место по частоте. Важной проблемой сегодня является оценка факторов риска развития ЛХ. Профессор Моти выделил три фактора: возраст, пол и связь с инфицированием вирусом Эпштейна – Барр (EBV).

ЛХ чаще развивается в возрасте 20 лет – 44 года (45,5% случаев), может возникать у пациентов старше 55 лет (29,7% случаев), является редким заболеванием у детей и подростков (10-15% случаев), а у детей в возрасте младше 5 лет встречается крайне редко. Мужчины болеют чаще женщин. Однако роль EBV в развитии ЛХ пока не ясна. Хотя инфицирование EBV и повышает риск развития заболевания, в целом риск очень невелик. EBV выявляют в клетках Рид – Штернберга у каждого третьего пациента.

Мартин Хатчинс (Дания) выступил с докладом, посвященным оптимизации

лечения пациентов с впервые выявленной ЛХ. Докладчик привел данные о результатах лечения больных с ЛХ поздних стадий, сравнив эффективность и токсичность схем ABVD и BEACOPPesc. Терапия в объеме 6 курсов ABVD позволяет излечить большую часть пациентов и характеризуется приемлемой токсичностью. Частота неудач терапии по этой схеме составляет 30-35%; около половины этих пациентов могут быть излечены путем назначения противорецидивной высокодозовой

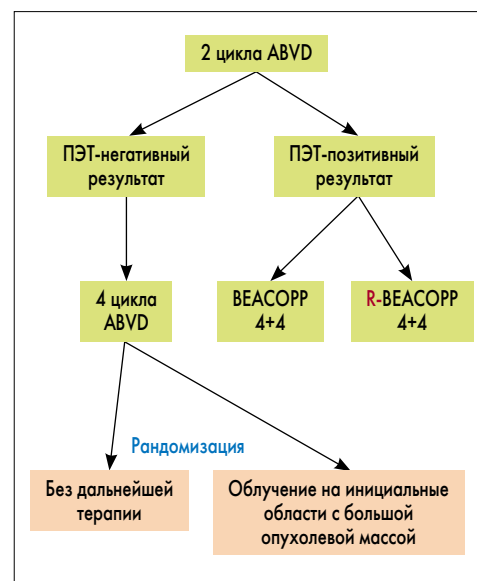


Рис. 1. Дизайн исследования GITIL HD 0607 (адаптировано из A. Gallamini et al., 2018)

химиотерапии (ВДХТ). Терапия по схеме BEACOPPesc позволяет излечить большее количество пациентов. Однако такая терапия характеризуется более частыми ранними и отсроченными осложнениями (P. Borhmann, A. Engert, 2016).

Докладчик сделал вывод, что при использовании схемы ABVD лечение около 1/3 пациентов недостаточное, а в случае применения схемы BEACOPPesc около 2/3 пациентов получают избыточную терапию, ассоциированную

с большей токсичностью. Для коррекции терапии сейчас активно изучается роль ранней оценки ответа с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). М. Хатчинс привел ряд исследований, в которых проводилась коррекция терапии после первых двух курсов на основании результатов ПЭТ. Так, в исследовании GITIL HD 0607 ответ оценивался после двух курсов лечения по схеме ABVD у пациентов с ЛХ IIВ-IV стадии (n=782). При ПЭТ-негативном статусе пациенты продолжали лечение по той же схеме, получив еще 4 курса. При ПЭТ-позитивных результатах схему меняли на BEACOPP или R-BEACOPP (рис. 1). В группе пациентов с ПЭТ-негативным статусом общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания были статистически значимо выше, чем при ПЭТ-позитивном статусе, и составили 97 и 87% против 89 и 69% соответственно (рис. 2; A. Gallamini et al., 2018).

В исследовании RATHL 1202 пациента после проведения двух курсов лечения по схеме ABVD продолжали терапию в зависимости от результатов ПЭТ. Пациентов с ПЭТ-негативным статусом рандомизировали в группы ABVD (4 курса) и AVD (4 курса). При ПЭТ-позитивном статусе пациентам назначали BEACOPP (4 курса), при ПЭТ-негативном статусе – еще два аналогичных курса, при сохраняющемся ПЭТ-позитивном статусе – переводили

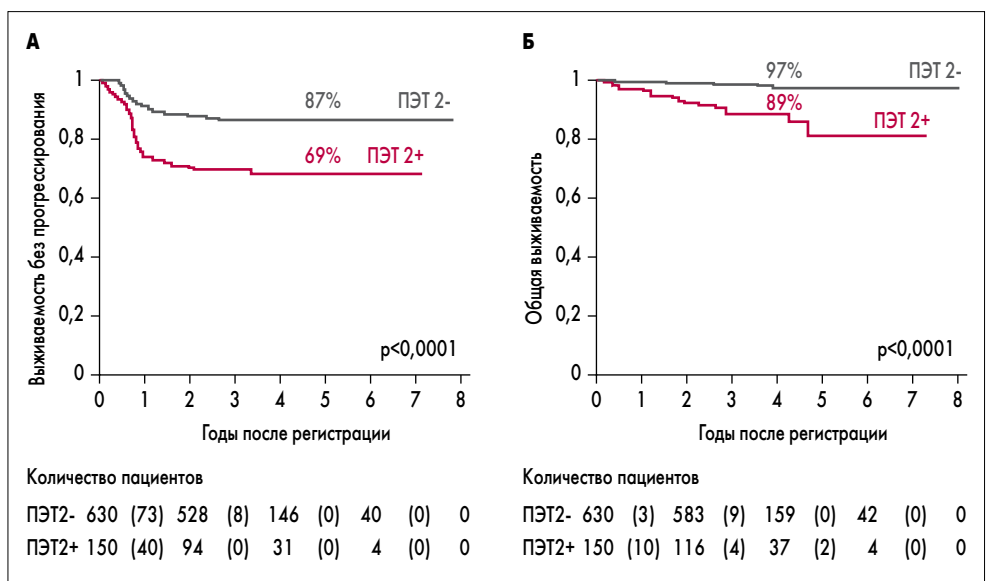


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) при позитивных и негативных результатах ПЭТ, выполненной после 2 циклов терапии доксорубицином, винбластином, винкристином и дакарбазином (адаптировано из A. Gallamini et al., 2018)

на сальвадж-терапию (рис. 3). При сравнении групп АВВД и АВД было отмечено существенное снижение легочной токсичности при минимальном влиянии на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (рис. 4; P.W. Johnson et al., 2016; J. Trotman et al., 2017).

Говоря о роли консолидации путем проведения лучевой терапии, докладчик привел данные двух исследований – GHSG HD15 и BCCA, в которых пациенты проходили терапию по схемам BEACOPP и АВВД соответственно. Были сделаны выводы, что большая опухолевая масса не влияет на выживаемость без прогрессирования у пациентов с ПЭТ-негативным статусом в случае отсутствия лучевой терапии (A. Engert et al., 2012; K.J. Savage et al., 2011).

Далее были представлены исследования, в которых изучали значение брентуксимаба ведотина (БВ) в первой линии терапии у пациентов пожилого возраста. Лечение больных старше 60 лет, которые составляют 15-35% от всех пациентов с ЛХ, имеет ряд проблем. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составляет 40-50%, общая выживаемость – 50-60%. Схема терапии АВВД используется часто, но не является стандартной.

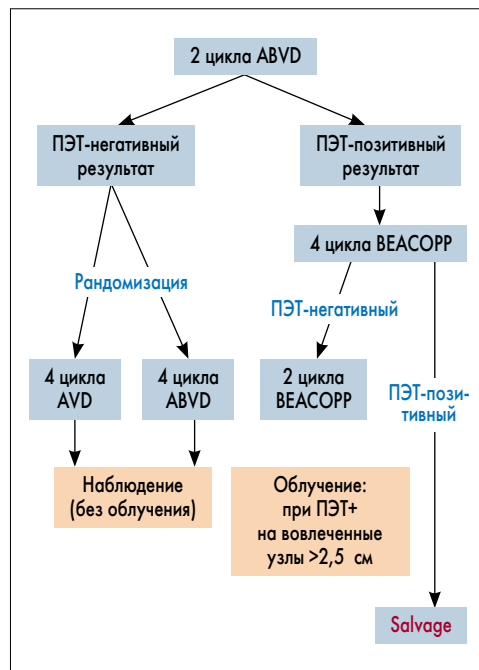


Рис. 3. Дизайн исследования RATHL (адаптировано из P.W. Johnson et al., 2016)

Смертность, связанная с легочной токсичностью, ассоциированной с введением блемоцина, составляет 18%. Смертность, ассоциированная с терапией, составляет 9% в сравнении с 0,3% у пациентов моложе 60 лет (D. Jagadeesh et al., 2013). Начато исследование GHSG B-CAP, в котором пациенты старше 60 лет в зависимости от статуса согласно шкале CIRS-G получают терапию по схеме B-CAP (БВ, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон) в группе go-go или монотерапию БВ в группе slow-go (ClinicalTrials.gov. N: NCT02191930).

В ряде других исследований будет изучено применение ниволумаба у пациентов с впервые диагностированной ЛХ (R. Ramchandren et al., 2017; MSKCC Protocol 16-1536, 2018). Данные подходы находятся в разработке и не утверждены к применению в Украине.

Далее **Мохаммед Моти** представил клинический опыт лечения пациентов с ЛХ по данным разных исследовательских групп. Так, зафиксировано повышение общей выживаемости с 1944 по 2004 год. Что касается роли ВДХТ, то обеспечиваемая этим лечением 3-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 59%. Докладчик рассказал о риске повышения кардиоваскулярной токсичности и развития вторичных опухолей у пациентов с ЛХ после терапии и представил соответствующие клинические случаи.

Доклад **профессора Андреа Галламини (Франция)** был посвящен оптимизации лечения пациентов с рецидивом и рефрактерной ЛХ (Р/РЛХ). Для оценки предполагаемой эффективности терапии, в частности результатов ВДХТ, разработан ряд прогностических систем. Шкала RisPACT включает в себя следующие факторы риска: IV стадия, время до развития рецидива менее 3 мес, статус ECOG >1, опухоль >5 см и отсутствие как минимум частичного ответа на сальвадж-терапию. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 88% при 0 баллов до 47% при 3-5 баллах по указанной системе оценки риска (рис. 5; P.J. Brockelmann et al., 2017).

Докладчик представил результаты метаанализа исследований, в которых

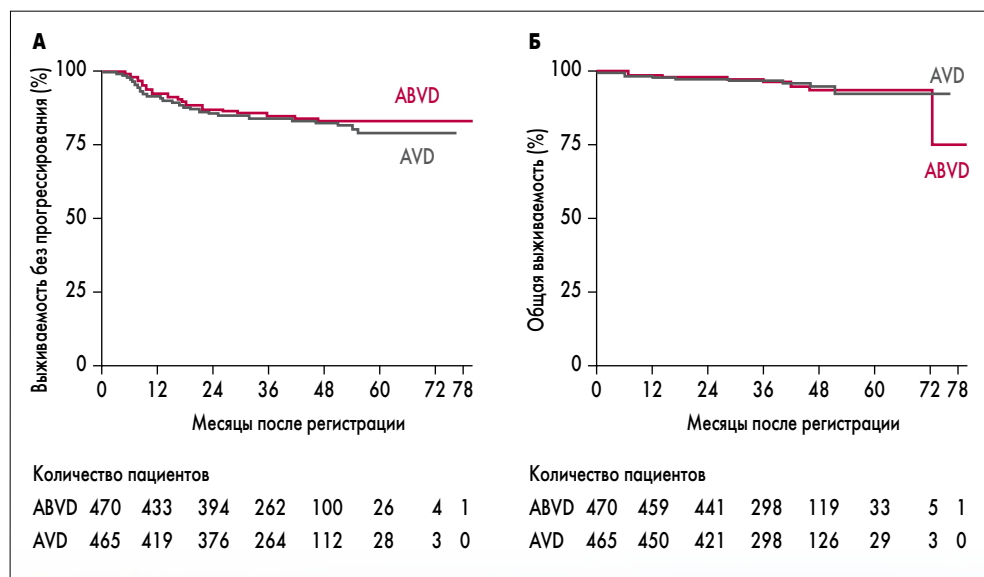
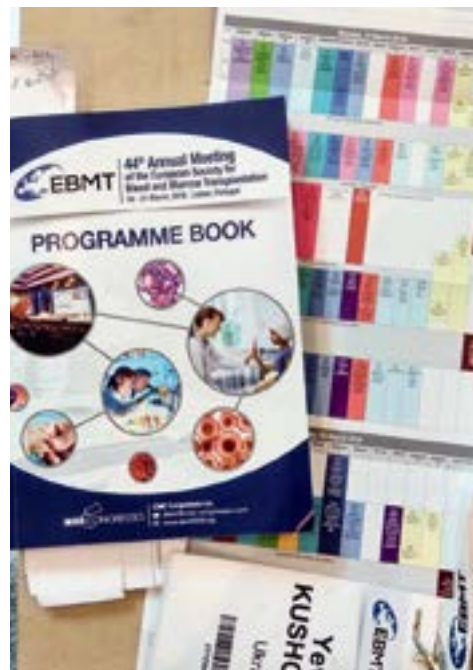


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) в группах AVD и АВВД при негативном ПЭТ-статусе (адаптировано из P.W. Johnson et al., 2016; J. Trotman et al., 2017)



изучалось значение ПЭТ в оценке ответа на сальвадж-терапию. Характеризуя новые опции для улучшения терапии пациентов с Р/РЛХ, профессор А. Галламини показал значение терапии анти-CD30-антителами и ингибиторами контрольных точек, а также важность оценки метаболического объема опухоли при ПЭТ (L.S. Poulou et al., 2010).

В исследовании, проведенном A. Younes (2012), пациенты, у которых не был достигнут ответ на ВДХТ, получали БВ в дозе 1,8 мг/кг массы тела каждые 3 недели, максимально до 16 введений (n=102). Общий ответ на лечение составил 75%, при этом полный ответ зафиксирован у 34% пациентов (A. Younes et al., 2012).

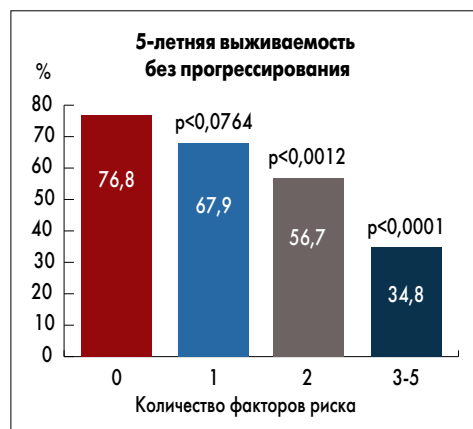


Рис. 5. Уменьшение выживаемости без прогрессирования в зависимости от количества факторов риска (адаптировано из P.J. Brockelmann et al., 2017)

В исследовании AETHERA (n=329) изучалась эффективность применения БВ в качестве консолидации после ВДХТ. В исследование включались пациенты группы высокого риска рецидива ЛХ, у которых была проведена ВДХТ с аутоауто трансплантацией стволовых клеток костного мозга. В группу риска входили пациенты с рефрактерностью к первой линии терапии, а также с рецидивом заболевания в течение 12 мес после первой линии терапии или рецидивом с экстра-нодальным поражением. Первое введение БВ осуществлялось на 30-45-й день после аутоауто трансплантации стволовых клеток. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе БВ и плацебо составила соответственно 42,9 и 24,1 мес. Таким образом, консолидация БВ после ВДХТ с последующей аутоауто трансплантацией стволовых клеток костного мозга у пациентов группы высокого риска улучшает результаты терапии и снижает вероятность наступления события на 43% (рис. 6; C.H. Moskowitz et al., 2015).

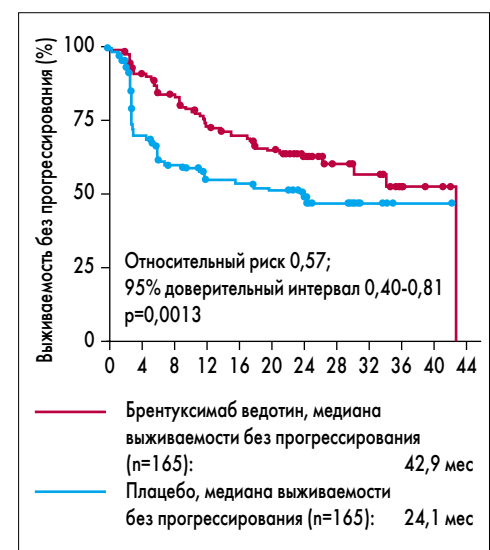


Рис. 6. Результаты исследования AETHERA: первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования (адаптировано из C. Moskowitz et al., 2015)

В завершение сессии состоялась интерактивная дискуссия между докладчиками и участниками.

Фото автора и с сайта <https://www.ebmt.org/>

Статья печатается при поддержке ООО «Такета Украина».

UA/ADC/0219/0013

## Кітруда® знижує ризик смерті на 31% порівняно з хіміотерапією у попередньо лікованих пацієнтів із прогресуючим раком стравоходу та застрософагеального з'єднання, у яких пухлини експресують PD-L1

На симпозиумі Американського товариства клінічної онкології, присвяченому проблемі гастроінтестинального раку (ASCO GI), що відбувся 17 січня цього року у м. Сан-Франциско (США), вперше презентовано результати дослідження III фази KEYNOTE-181. У рамках цього дослідження вивчали застосування пембролізумабу (Кітруда®, MSD) як другої лінії терапії пацієнтів з прогресуючим або метастатичним раком стравоходу чи карциномою застрософагеального з'єднання.

У цьому ключовому дослідженні було досягнуто первинної кінцевої точки – клінічно значущого покращення загальної виживаності пацієнтів з плоскоклітинним раком та аденокарциномою, у яких спостерігалось прогресування захворювання після стандартної терапії і пухлини експресували ліганд програмованої клітинної смерті 1 типу – PD-L1 (комбінована позитивна оцінка  $\geq 10$ ), зниження ризику смерті на 31% порівняно з терапією паклітакселом, доцетакселом чи іринотеканом (відносний ризик – 0,69; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,52-0,93;  $p=0,0074$ ).

Вперше анти-PD-1-терапія продемонструвала переваги щодо виживаності для цієї популяції пацієнтів. Первинна кінцева точка – загальна виживаність – також була оцінена у пацієнтів із плоскоклітинним раком і в усій популяції хворих.

Виділяють два основних типи раку стравоходу: плоскоклітинний рак та аденокарцинома. Це злоякісне новоутворення посідає 7-ме місце у світі за частотою виявлення і погано піддається лікуванню. За приблизними оцінками, протягом наступного року лише у США у 17 650 дорослих буде діагностовано рак стравоходу і виникне понад 16 тис. летальних випадків. У 2018 р. у світі зареєстровано 572 тис. нових випадків раку стравоходу і майже 508 тис. смертей, зумовлених цим захворюванням.

«Прогноз у хворих із діагностованим раком стравоходу несприятливий. Для пацієнтів із прогресуванням захворювання не існує визначеного стандарту медичної допомоги, що підкреслює необхідність оптимізації другої лінії терапії, – зазначив доктор

Такаші Коджима, професор відділення гастроентерології та гастроінтестинальної онкології Східної лікарні Національного онкологічного центру (м. Касива, Японія). – Клінічно значуще покращення загальної виживаності, що спостерігалось при застосуванні препарату Кітруда® у пацієнтів із плоскоклітинним раком та аденокарциномою, пухлини яких експресують PD-L1, є важливим науковим досягненням і може принести користь пацієнтам, можливості лікування яких сьогодні обмежені».

Результати дослідження KEYNOTE-181 будуть передані для розгляду Управлінню з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та іншим регуляторним органам.

### Дизайн і догатові дані дослідження KEYNOTE-181

KEYNOTE-181 – рандомізоване відкрите дослідження III фази, у якому оцінюють ефективність монотерапії пембролізумабом (Кітруда®) порівняно з хіміотерапією у більш ніж 600 пацієнтів з прогресуючою або метастатичною аденокарциномою чи плоскоклітинним раком стравоходу, аденокарциномою застрософагеального з'єднання (I тип за класифікацією Зіверта), що прогресують після першої лінії стандартної терапії. Первинною кінцевою точкою у дослідженні визначено загальну виживаність. Вторинні кінцеві точки – виживаність без прогресування, об'єктивна частота відповіді та безпека/переносимість.

628 пацієнтів були рандомізовані 1:1 для застосування пембролізумабу (Кітруда®; фіксована доза – 200 мг через кожні 3 тижні) або одного з режимів хіміотерапії

на вибір дослідника (внутрішньовенно доцетаксел по 75 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла у 1-й день кожного 21-денного циклу; паклітаксел у дозі 80-100 мг/м<sup>2</sup> у 1-й, 8-й та 15-й день кожного 28-денного циклу або іринотекан по 80 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день кожного 14-денного циклу). 401 учасник із 628 мав плоскоклітинний рак (222 – з експресією PD-L1). Медіана спостереження становила 7,1 міс для препарату Кітруда® та 6,9 міс – для хіміотерапії.

Серед 222 пацієнтів з експресією пухлинами PD-L1 середня загальна виживаність у групі застосування пембролізумабу (Кітруда®) становила 9,3 міс (95% ДІ 6,6-12,5) порівняно з 6,7 міс у групі хіміотерапії (95% ДІ 5,1-8,2). Прогнозована 12-місячна загальна виживаність становила 43 та 20% в групах пацієнтів, яким застосовували препарат Кітруда® та хіміотерапію відповідно.

У пацієнтів із плоскоклітинним раком (n=401) спостерігалось клінічно значуще покращення загальної виживаності у групі пембролізумабу (Кітруда®) порівняно з групою хіміотерапії: 8,2 та 7,1 міс відповідно.

У загальній популяції пацієнтів, попри позитивні тенденції, істотних відмінностей щодо загальної виживаності не спостерігалось; для обох груп вона становила 7,1 міс.

Дані щодо безпеки препарату Кітруда® відповідали інформації, отриманій раніше, під час досліджень, у яких вивчали ефективність монотерапії цим препаратом. Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 64,3% пацієнтів, яким вводили препарат Кітруда®, та 86,1% хворих, котрим проводили хіміотерапію. Найпоширенішими побічними ефектами (з частотою  $\geq 5\%$ ) стали втомлюваність, гіпотиреоз, зниження апетиту, астения, нудота, діарея.

<https://www.ascopost.com>

Переклала з англ. Ольга Радучич

## FDA надало статус пріоритетного розгляду препарату Кітруда® для першої лінії лікування пацієнтів із рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї

11 лютого Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) прийняло нову додаткову заяву на реєстрацію біопрепарату (Supplemental Biologics License Application, sBLA) пембролізумабу (Кітруда®, MSD) як монотерапії чи у поєднанні з хіміотерапією препаратом платини та 5-фторурацилом для першої лінії лікування пацієнтів із рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови і шиї. Пембролізумаб (Кітруда®) – моноклональне антитіло проти білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1).

Додаткова заява на реєстрацію біопрепарату частково ґрунтується на даних основного дослідження III фази KEYNOTE-048, де препарат Кітруда® як монотерапія у пацієнтів, у яких пухлини експресували PD-1 (комбінована позитивна оцінка – CPS $\geq 20$  і CPS $\geq 1$ ), і в комбінації з хіміотерапією у загальній популяції пацієнтів забезпечив клінічно значуще покращення загальної виживаності порівняно зі стандартом лікування.

Ці дані були представлені під час конгресу Європейського товариства медичної онкології (ESMO) у 2018 р. FDA надало статус пріоритетного розгляду sBLA. Очікується, що препарат Кітруда® за цим показанням буде доступний для клінічного застосування у першій половині 2019 р.

Терміном «рак голови та шиї» називають різні пухлини, які розвиваються в ділянці горла, гортані, носа, приносних пауз і рота. У більшості випадків рак голови та шиї представлений плоскоклітинною карциномою, яка походить із плоских клітин, що утворюють тонкий поверхневий шар у структурах голови та шиї.

Основними модифікованими факторами ризику розвитку раку голови та шиї є куріння та вживання алкоголю, також до них належить інфікування певними типами вірусу папіломи людини. За приблизними оцінками, у 2019 р. у США буде діагностовано понад 65 тис. нових випадків раку голови та шиї.

KEYNOTE-048 також підтверджує результати дослідження Ib фази KEYNOTE-012, що надало підстави

для прискореного схвалення препарату Кітруда® як монотерапії для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови і шиї з прогресуванням хвороби під час або після проведення платиновмісної хіміотерапії.

Наразі MSD має найбільшу програму імуноонкологічних клінічних розробок для лікування плоскоклітинного раку голови та шиї і продовжує численні реєстраційні дослідження (зокрема KEYNOTE-412, KEYNOTE-689 та KEYNOTE-122) з вивчення препарату Кітруда® як монотерапії та у поєднанні з іншими схемами лікування раку.

Наразі властивості препарату Кітруда®, його ефективність у лікуванні великої кількості видів раку та при застосуванні у різноманітних схемах терапії вивчають у понад 900 дослідженнях. Клінічна програма спрямована також на те, щоб зрозуміти роль пембролізумабу і визначити фактори, зокрема певні біомаркери, для встановлення імовірності отримання пацієнтами переваг від лікування препаратом.

### Дизайн дослідження KEYNOTE-048

KEYNOTE-048 – рандомізоване відкрите дослідження III фази, в якому порівнюють ефективність режиму EXTREME та пембролізумабу (Кітруда®) як монотерапії чи у комбінації з іншими препаратами для першої лінії лікування 882 пацієнтів із рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї.

Первинними кінцевими точками були загальна виживаність і виживаність без прогресування (ВБП), вторинними кінцевими точками – ВБП через 6 та 12 міс, об'єктивна частота відповіді та час до погіршення якості життя. Оцінювали також тривалість відповіді на терапію.

Первинні й вторинні кінцеві точки, а також тривалість відповіді визначали у пацієнтів, у яких пухлини експресували PD-1 (CPS $\geq 20$  і CPS $\geq 1$ ), а також у загальній популяції хворих.

На час аналізу медіана спостереження становила 11,7 міс для монотерапії препаратом Кітруда®, 13 міс – для комбінованих схем із пембролізумабом, 10,7 міс – для режиму EXTREME.

### Кітруда® (пембролізумаб) для ін'єкцій, 100 мг

Кітруда® – це анти-PD-1-терапія, що посилює здатність імунної системи виявляти пухлинні клітини та боротися з ними. Кітруда® блокує взаємодію між PD-1 та його лігандами, PD-L1 і PD-L2, таким чином активуючи T-лімфоцити, які здатні діяти як на пухлинні, так і на здорові клітини.

Пембролізумаб (Кітруда®) також застосовують для лікування пацієнтів з нерезектабельною чи метастатичною меланомою, неплазмоклітинним недрібноклітинним раком легень, класичною лімфою Ходжкіна, первинною медіастинальною великоклітинною В-клітинною лімфою, уротеліальною карциномою, раком з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H), раком шлунка, матки, гепатоцелюлярною карциномою, карциномою Меркеля.

<https://www.mrknewsroom.com>

Переклала з англ. Ольга Радучич

# Вакцина проти вірусу папіломи людини — важливий інструмент для первинної профілактики раку шийки матки

**Рак шийки матки (РШМ) посідає четверте місце у світі за розповсюдженістю серед жінок. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2018 р. зареєстровано близько 570 000 нових випадків РШМ. Щорічно від цього захворювання помирає більш ніж 311 000 жінок. Близько 85% цих випадків припадає на країни, що розвиваються. Про актуальні питання та можливості первинної профілактики РШМ розповів заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії в галузі науки і техніки, головний позаштатний спеціаліст з онкоімунології та імунотерапії Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Юрій Якимович Гріневич.**

**? Проблема РШМ в Україні залишається актуальною. Якими Ви бачите шляхи її подолання?**

— Дійсно, проблема ранньої діагностики та своєчасного лікування РШМ актуальна в усьому світі і Україні, оскільки, за даними Національного канцер-реєстру за 2016 р., РШМ посідає п'яте місце в структурі захворюваності (20,2 на 100 тис. жіночого населення) і шосте місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень. Хоча РШМ і відноситься до пухлин візуальної локалізації, це захворювання часто діагностується на пізніх стадіях, що погіршує прогноз для пацієнток. Крім того, доступ до лікування при таких пізніх стадіях може бути обмеженим, що призводить до більш високого рівня смертності від РШМ.

Незважаючи на це, існують потенційні можливості розв'язання проблеми РШМ. Передусім слід заохочувати жінок регулярно проходити скринінг, оскільки лікування є найбільш ефективним на ранніх стадіях розвитку пухлини. По-друге, медичні працівники мають бути обізнані та використовувати новітні методи скринінгу, подальшого спостереження та лікування РШМ, що дозволяють поліпшити можливості профілактики та ефективність протирецидивного лікування. Одним із важливих кроків у подоланні цього захворювання є формування імунітету до вірусу папіломи людини (ВПЛ) 16-го та 18-го типів як одного з ключових етіологічних факторів розвитку РШМ.

**? Якими є основні фактори ризику формування та розвитку РШМ?**

— Доведено, що однією з основних причин формування та розвитку РШМ є персистенція ВПЛ у людському організмі. За останніми даними, у всьому світі РШМ становить 93,5% усіх випадків раку, які пов'язані з інфікуванням ВПЛ, у тому числі ВПЛ високого канцерогенного ризику (16-го і 18-го типів) — більш ніж 70% випадків. 2008 року Нобелівський комітет присудив премію у галузі медицини Харальду цур Хаузену з Німецького центру дослідження раку в Гейдельберзі за вагомий внесок у вирішення проблеми РШМ, а саме за встановлення ролі ВПЛ у розвитку онкологічних захворювань шийки матки. У середині 70-х років ХХ століття Харальд цур Хаузен виявив, що пацієнтки з РШМ у 100% випадків заражені ВПЛ, і довів, що саме цей вірус відіграє ключову роль у патогенезі РШМ. Він встановив механізми канцерогенезу, індукованого ВПЛ, і фактори, що впливають на вірусну персистенцію і трансформацію клітин. У ході подальшої роботи Харальд цур Хаузен встановив, що розвиток РШМ найчастіше викликають ВПЛ 16-го і 18-го типів. На підставі цих досліджень були розроблені специфічні вакцини, які забезпечують захист від інфекції ВПЛ 16-го та 18-го типів у більш ніж 95% випадків.

Також розвиток РШМ можуть спричиняти хронічні запальні захворювання статевих органів, гормональні порушення, штучні аборти та часті пологи, куріння й ожиріння.

**? Яким чином ВПЛ призводить до розвитку РШМ?**

— У наш час відомо понад 100 типів ВПЛ, із яких щонайменше 30 пов'язані з ризиком розвитку раку. РШМ є одним з найяскравіших прикладів того, як вірусна інфекція може призвести до малігнізації. В інфікованих клітинах вірус існує у двох формах — епітеліальній та інтегративній. Саме з інтегративною формою, коли ДНК вірусу високого онкогенного ризику інтегрується у геном стовбурової клітини епітелію шийки матки, пов'язана малігнізація.

Інтеграція ДНК ВПЛ призводить до підвищеної експресії онкогенів *E6* і *E7*, що є ключовим фактором зляксованої переродження інфікованих клітин. Вони індукують імуорталізацію та трансформацію клітинних ліній, а також модифікують клітинне середовище з метою полегшення реплікації вірусу. Продукти генів *E6* і *E7* викликають дисрегуляцію циклу росту клітин-господарів шляхом зв'язування й інактивації двох білків-супресорів пухлин: білка-супресора пухлини (p53) і продукту гена ретинобластоми (pRb). Інактивація білків p53 і pRb може призвести до збільшення швидкості проліферації та геномної нестабільності. Як наслідок, клітина-господар отримує все більше і більше пошкоджень ДНК, яку неможливо відновити, що призводить до пухлинної трансформації клітин. Крім впливу активованих онкогенів і хромосомної нестабільності, потенційні механізми, що сприяють трансформації, включають метилювання вірусної та клітинної ДНК, активацію теломери, гормональні й імуногенетичні фактори.

Від моменту зараження до розвитку пухлини, асоційованої з вірусом, у середньому минає 5-10 років. Зворотний розвиток можливий тільки на ранніх стадіях РШМ.

**? Які можливості первинної профілактики РШМ існують на теперішній час?**

— Первинна профілактика — це цілий комплекс дій, який включає виявлення факторів ризику та їх усунення, пропаганду здорового способу життя та фізичної активності жінок,

збільшення обізнаності населення щодо ризику поширення ВПЛ та інших інфекцій, які передаються статевим шляхом, і можливості їх запобігання. Одним з ефективних методів первинної профілактики є вакцинація, яка забезпечує тривалий імунітет проти онкогенних штамів ВПЛ. На теперішній час у світі існують 3 ліцензовані вакцини, що захищають від найбільш поширених онкогенних штамів ВПЛ — 16-го та 18-го типів.

Клінічні випробування та подальше спостереження показали, що вакцини є безпечними й ефективними у запобіганні інфікуванню ВПЛ. Вакцини проти ВПЛ найкраще працюють, якщо їх вводять ще до зараження вірусом, тому ВООЗ рекомендує вакцинувати дівчат віком від 9 до 14 років. Оскільки вакцина захищає не від усіх онкогенних штамів ВПЛ, відповідно, не запобігає розвитку всіх випадків РШМ, то вкрай важливим є регулярне проведення ПАП-тесту (мазок за Папаніколу — скринінгове цитологічне дослідження для виявлення РШМ). Слід зазначити, що вакцини не застосовуються як лікарські засоби при інфекції або захворюваннях, пов'язаних із ВПЛ.

**? Ефективність вакцинації проти ВПЛ вивчалась у рамках багатьох досліджень. Що Ви можете сказати про результати?**

— Оскільки РШМ може розвинути через десятиліття після інфікування ВПЛ, контрольні органи прийняли рішення для оцінки результатів клінічних випробувань ефективності вакцини використовувати частоту виявлення CIN2 або 3 (CIN2-3) і аденокарциноми *in situ* замість інвазивного РШМ. Використання даних щодо РШМ як індикатора при таких дослідженнях також неприпустиме і з етичних міркувань. Передракові ураження зазвичай розвиваються протягом <5 років після інфікування ВПЛ.

Ефективність двовалентної вакцини в запобіганні захворюванням, спричиненим типами ВПЛ, що містяться у ній, за CIN2-3 була оцінена у дослідженні III фази, у яке було включено 18 644 жінки віком 15-25 років. Після закінчення періоду подальшого спостереження, що тривав 14,8 міс, ефективність вакцини становила 90% (95% довірчий інтервал — ДІ — 53-99%).

У рамках розширеного дослідження II фази серед жінок віком 15-25 років (n=776) після отримання першої дози двовалентна вакцина забезпечила 100% ефективність (95% ДІ 51-100%) у запобіганні CIN2-3, індукованій ВПЛ 16-го і 18-го типів при медіані дослідження 6,4 року. Висока ефективність вакцини щодо CIN2-3 була також відзначена серед жінок віком 15-25 років, які не зазнавали впливу 1-4 онкогенних типів ВПЛ (включаючи 16-й і 18-й) до початку дослідження.

Для оцінки ефективності чотиривалентної вакцини за CIN2 або CIN3 і аденокарциномою *in situ*, що викликаються типами ВПЛ 16 і 18, було проведено дослідження з залученням 5455 жінок віком 16-24 роки. Серед жінок, що раніше не зазнавали впливу ВПЛ 16-го і 18-го типів, протягом 1 міс після введення третьої дози вакцини захист по комбінації цих показників склав 100% (95% ДІ 94-100%), при подальшому спостереженні протягом 3 років цей ефект зберігався.

Результати дослідження III фази, у якому були проаналізовані дані 17 622 жінок віком 15-26 років, які не зазнавали впливу 1-3 типів вірусу, що містяться у вакцині, показали, що після введення 3 доз вакцини при медіані спостереження 3 роки чотиривалентна вакцина мала 100% ефективність (95% ДІ 79-100%) за комбінованими результатами за CIN2 або CIN3 і аденокарциномою *in situ*, викликаних типом або типами ВПЛ, які не було визначено в цих жінок на початку дослідження.

**? Коли проведення вакцинації буде найбільш ефективним?**

— Оскільки вакцини проти ВПЛ є профілактичними, їх максимальний вплив буде спостерігатися при вакцинації дівчат до того, як вони будуть інфіковані ВПЛ, а саме до початку їх статевого життя. Слід зазначити, що лише імунна відповідь на вірус запобігає хронізації процесу та подальшій зляксовій трансформації, але вакцина не здатна індукувати повноцінні імунні реакції, які б зумовили лікувальний ефект. У жінок із прогресуючим РШМ імунізація пептидною вакциною проти ВПЛ 16-го типу викликає слабку імунну відповідь. На ранній стадії захворювання аналогічна вакцина дозволяє сформувати більш напружений імунітет, однак провести повну ерадикацію вірусу у такий спосіб не вдається.

**? Які рекомендації розроблені щодо профілактики інфікування ВПЛ?**

— Згідно з рекомендаціями ВООЗ рутинну вакцинацію можна проводити з метою запобігання розвитку РШМ, передракових і злоякісних новоутворень вульви, піхви, анальної ділянки, а також генітальних кондилом. Рекомендації щодо вакцинації проти ВПЛ полягають у такому:

• вакцинація проти ВПЛ повинна бути проведена у віці 11-12 років, при цьому вакцина має вводитися паралельно з іншими рутинними для цієї вікової групи вакцинами;



Ю.Я. Гріневич

• вакцинація проти ВПЛ може бути розпочата з 9-річного віку;

• вакцинувати слід також жінок віком 13-26 років і чоловіків віком 13-21 рік, якщо вони раніше не були вакциновані взагалі або не завершили повний курс вакцинації (3 дози).

Важливим є також інформування жінок про значення профілактики та скринінгу РШМ, що може бути здійснено через засоби масової інформації та за підтримки лікарів первинної ланки, лікарів-гінекологів. Аже тільки спільними зусиллями можна подолати цю хворобу.

**? Чому рекомендують проводити вакцинацію у хлопчиків?**

— У деяких країнах почали вакцинувати хлопчиків, оскільки це запобігає розвитку раку статевих органів як у чоловіків, так і у жінок, а також розвитку генітальних кондилом. Таким чином, вакцинація хлопчиків і юнаків віком 9-26 років здійснюється з метою профілактики розвитку злоякісних новоутворень анальної ділянки та статевого члена, асоційованих з ВПЛ 6-го, 11-го, 16-го та 18-го типів.

**? Які побічні ефекти можуть виникнути при введенні вакцини проти ВПЛ?**

— У цілому вакцина безпечна і добре переноситься. Найбільш часті побічні прояви включають болісність, почервоніння і набряк у місці ін'єкції. Системні і тяжкі побічні прояви, такі як головний біль, втома і шлунково-кишкові розлади, реєструвалися з однаковою частотою і в групі вакцинованих, і в контрольній групі.

Після введення вакцини рекомендовано спостереження за пацієнтами (до 30 хв) з метою забезпечення умов для уникнення розвитку можливих ускладнень.

**? Чи існує вторинна профілактика рецидивів захворювань, зумовлених ВПЛ?**

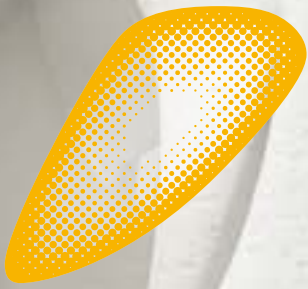
— Необхідно відмітити, що останніми роками в Україні стало відомо про пряму противірусну дію флавоноїдів *Herba calamagrostis epigeios* L. та *Herba deschampsia caespitosa* L. на ВПЛ. Препарати, виготовлені на їх основі, зараз широко й ефективно використовуються у жінок репродуктивного віку для лікування неоплазій шийки матки. Таким чином здійснюється вторинна профілактика РШМ. Жінки, у яких була виявлена неоплазія (CIN1-2), після проведеного курсу противірусної терапії одужують, не потребують використання деструктивних методів лікування і, що вкрай важливо, зберігають свою репродуктивну функцію. Вказаний підхід дозволяє виключити пошкодження шийки матки, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів, що, у свою чергу, також сприяє збереженню репродуктивної функції жінок. Підтвердження елімінації вірусів (як високого, так і низького канцерогенного ризику) з генітального тракту жінок після проведеного курсу противірусної терапії флавоноїдами є фактором запобігання виникненню рецидивів папіломавірусної інфекції (за умови одночасного лікування партнера).

Більш широке використання згаданих флавоноїдів у жінок при первинних проявах папіломавірусної інфекції (у тому числі при носійстві ВПЛ) дозволяє вчасно їх лікувати та запобігати розвитку РШМ.

Провідні фахівці у галузі гінекології та онкогінекології розробили Національний консенсус щодо ведення пацієнток із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією (Здоров'я жінки, № 7 (123), 2017 р.), згідно з яким у разі неефективності вакцинопрофілактики та виявлення у жінок перших ознак захворювання на папіломавірусну інфекцію такі пацієнтки мають терміново пройти курс лікування зазначеними флавоноїдами з метою вторинної профілактики розвитку РШМ.

Доведено, що комплексне застосування первинної профілактики з використанням вакцин і вторинної профілактики з використанням лікарських засобів на основі вказаних флавоноїдів може істотно знизити рівень захворюваності жінок на РШМ.

Підготувала Катерина Марушко



# ВАЖКА АПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ

Пероральна терапія один раз на день

**РЕВОЛАД™**  
ельтробопаг (у формі ельтробопагу оламіну)



## РЕВОЛАД™

**Важливо:** слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.<sup>1</sup> **Склад:** діюча речовина: ельтробопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтробопагу (у формі ельтробопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (діопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ВГС), якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів з набуту апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтробопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Дозування.** Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Початкова доза.** Початкова доза препарату складає 25 мг 1 раз на добу. Не потрібно змінювати дозу пацієнтам східноазійського походження або пацієнтам із легким порушенням функції печінки. **Моніторинг та коригування дози.** Дозу ельтробопагу збільшують на 25 мг кожні 2 тижні до досягнення кількості тромбоцитів, оптимальної для початку противірусної терапії. **Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП).** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів  $\geq 50000$ /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтробопагу. Не слід використовувати ельтробопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтробопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтробопагу — 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 3 років.** Рекомендовано застосовувати лікарський засіб у рідкій пероральній лікарській формі. **Моніторинг та коригування дозування.** Після початку лікування ельтробопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів  $\geq 50000$ /мкл та підтримувати його для зменшення ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. **Побічні реакції. При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезії, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та білірубину крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судоми м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагія, пірексія. **Популяція дослідження ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, збільшений рівень трансамінази, екхімозис, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, збільшений рівень білірубину крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехія, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макульозне висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астенія, периферичний набряк, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері з поліаміду/алюмінівеної фольги/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/11300/01/01; UA/11300/01/02. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад.

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

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



Ф. Шайнберг, відділення гематології, Hospital A Beneficencia Portuguesa, м. Сан-Паулу, Бразилія

# Активність ельтромбопагу при тяжкій апластичній анемії

Протягом багатьох років зусилля з розроблення нових, не пов'язаних із трансплантацією методів лікування тяжкої апластичної анемії (ТАА) були сконцентровані на інтенсифікації імуносупресивної терапії (ІСТ). Додавання циклоспорину А (ЦсА) до антитимоцитарного глобуліну (АТГ) збільшувало частоту гематологічної відповіді (ЧГВ) з 40-50 до 60-70%. Найбільш вивчений АТГ – це препарат кінського імунoglobуліну, який виявляє лише помірний імуносупресивний ефект. Це дозволило припустити можливість інтенсифікації імуносупресії шляхом додавання третього препарату до кінського АТГ/ЦсА або заміни кінського АТГ агентами з вищою лімфоцитотоксичною активністю, як-от циклофосфамідом, кролячим АТГ або алемтузумабом.

Втім, у проспективних дослідженнях ця гіпотеза неочікувано зумовила негативні результати. Головною кінцевою точкою у дослідженнях була ЧГВ, яка є потужним маркером виживаності при ТАА. Додавання мікофенолату, а пізніше сиролімусу не підвищувало ЧГВ. Продовження лікування ЦсА з поступовим зменшенням дози після стандартних 6 міс терапії також не впливало на ЧГВ і не давало змоги запобігти рецидивам. Заміна кінського АТГ на циклофосфамід, кролячий АТГ або алемтузумаб була неуспішною через підвищену токсичність та/або нижчу ЧГВ. На підставі цих досліджень був зроблений висновок, що ІСТ досягла своєї верхньої межі, і стандартним імуносупресивним режимом при ТАА залишилися комбінація кінського АТГ та ЦсА.

Причини відсутності відповіді на ІСТ при ТАА до кінця не зрозумілі, проте, найвірогідніше, вони полягають у тому, що аутореактивні Т-лімфоцити, які вижили після ІСТ, заважають розвитку клітин-попередників. На жаль, спроби стимулювання компартментів клітин-попередників факторами росту, зокрема еритропоєтином, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (Г-КСФ), фактором стовбурових клітин та інтерлейкінами, були невдалими. Приблизно 10 років тому для лікування імунної тромбоцитопенії були схвалені агоністи рецепторів тромбопоєтину (ТПО), які стимулюють продукцію тромбоцитів з мегакаріоцитів. Ці препарати забезпечували швидке відновлення рівня тромбоцитів у більшості випадків рефрактерної імунної тромбоцитопенії.

Спочатку вважалося, що ТПО діє переважно на мегакаріоцити і стимулює тромбоцитопоез. Пізніше отримані свідчення, що ТПО також відіграє важливу роль у проліферації та підтримці стовбурових клітин. По-перше, на відміну від Г-КСФ та еритропоєтину, рецептори ТПО експресуються у гемопоетичних стовбурових клітинах (ГСК). По-друге, в експериментальних дослідженнях нокаутування гена рецептора ТПО супроводжувалося значним зниженням рівня ГСК. По-третє, ТПО разом з іншими факторами росту й інтерлейкінами широко використовується для стимуляції культури стовбурових клітин *in vitro*. По-четверте, при амегакаріоцитарній тромбоцитопенії, рідкісній формі недостатності кісткового мозку, мутації рецептора ТПО (с-MPL) призводять до панцитопенії і тяжкого дефіциту ГСК. Отже, ТПО-міметики теоретично можуть покращувати функцію кісткового мозку при апластичній анемії та асоційованих станах. Різде підвищення сироваткового рівня ендogenous ТПО у пацієнтів з ТАА наштовхнуло на думку про неефективність цього підходу. Попри це, ельтромбопаг як монотерапія у дослідженнях з ескалациєю дози продемонстрував активність у пацієнтів з ТАА, рефрактерною до ІСТ, що дало підстави для його вивчення в комбінації з ІСТ у 1-й лінії терапії.

## Ельтромбопаг при рефрактерній ТАА

Щоб подолати підвищення сироваткового рівня ендogenous ТПО і потенційну

резистентність до ТПО-міметичної терапії, у дослідженні I/II фази дози у пацієнтів, у яких не отримана відповідь на початкову ІСТ, дозу ельтромбопагу збільшували з 50 до 150 мг (на 25 мг через кожні 2 тижні). Гематологічна відповідь була досягнута у 44% пацієнтів. Частота клональної еволюції у цьому та наступних подібних дослідженнях становила 15-20%, що відповідає історичному контролю. Примітно, що більшість аномалій каріотипу розвинулася рано, зазвичай у перші 6 міс від початку лікування. Ельтромбопаг добре переносився, основними небажаними подіями були інфекції верхніх дихальних шляхів, лихоманка і м'язово-скелетний біль. У деяких пацієнтів зі потужною гематологічною відповіддю препарат відміняли зі швидким зменшенням дози, і в більшості таких хворих рецидиву не відбувалося. Результати цих досліджень стали підставою для схвалення ельтромбопагу для застосування у монотерапії пацієнтів з ТАА та недостатньою початковою відповіддю на ІСТ.

у 10 разів перевищує історичний показник для ІСТ (приблизно 10%). Імовірно, оптимальним є одночасний початок лікування ельтромбопагом та ІСТ з першого дня. Швидка відповідь на введення ельтромбопагу у комбінації з ІСТ у 1-й лінії асоціюється з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

## Механізм дії ельтромбопагу при ТАА

Ельтромбопаг взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів ТПО людини й ініціює каскад сигналів, схожих, але не ідентичних таким, що запускаються ендogenous ТПО, індукуючи проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів із клітин-попередників. Важливо, що дуже високі рівні ендogenous ТПО, які спостерігаються у пацієнтів з ТАА, не перешкоджають здатності ельтромбопагу відновлювати всі лінії клітин крові. Це може бути зумовлене наявністю в ельтромбопагу інших, не пов'язаних зі стимуляцією ГСК, механізмів дії.

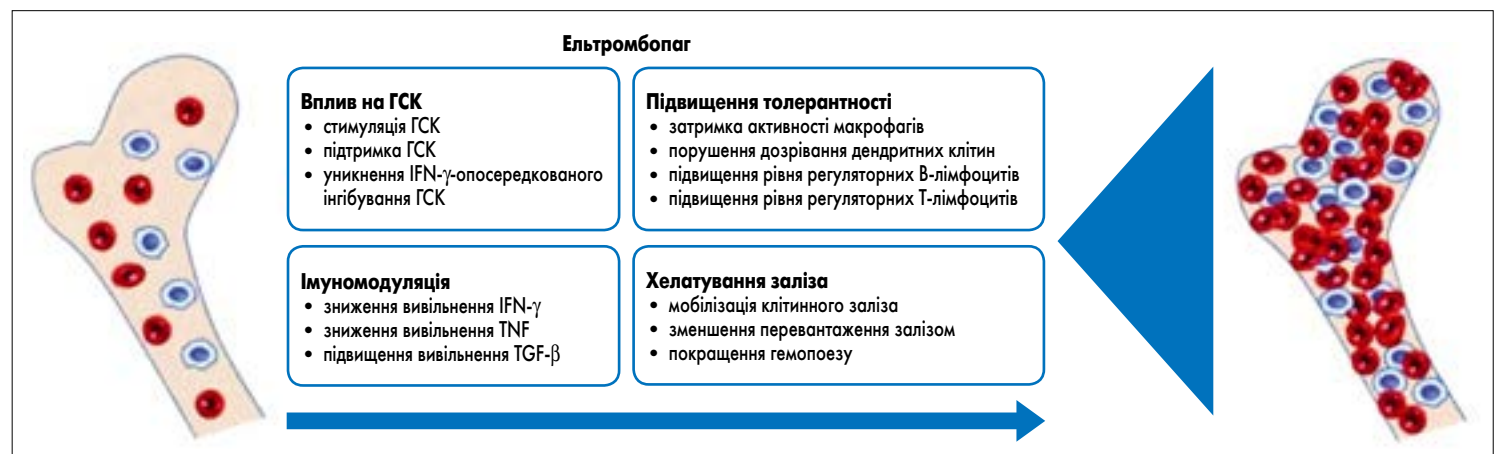


Рис. Пропоновані механізми, завдяки яким ельтромбопаг покращує гемопоез при апластичній анемії

Загалом у разі призначення ельтромбопагу в 2-й лінії терапії ЧГВ становить 40-50%. Оптимальною початковою дозою є 150 мг протягом перших 6 міс.

## Ельтромбопаг у комбінації з ІСТ у 1-й лінії терапії

Наступним етапом вивчення ельтромбопагу при ТАА стали дослідження, в яких його поєднували з найбільш активною схемою при ТАА – кінським АТГ/ЦсА – у 1-й лінії терапії пацієнтів, котрі не були кандидатами на трансплантацію кісткового мозку (через відсутність донора, вік, супутні захворювання та ін.). ЧГВ при використанні цієї стратегії досягала 95% (порівняно з історичною верхньою межею 60-70% при застосуванні лише ІСТ), зокрема частота повної відповіді через 6 міс – 58%, що майже

у пацієнтів з ТАА розвиваються характерні імунні порушення, зокрема дефіцит Т-лімфоцитів, надмірна експресія прозапальних цитокінів та асоційованих білків (TN1 і TN17), підвищена секреція інтерлейкіну-2, інтерферону-γ (IFN-γ) та фактора некрозу пухлини (TNF), а також експансія олігоклональних CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ельтромбопаг може прямо або опосередковано зменшувати ці порушення шляхом підвищення рівнів регуляторних В- і Т-лімфоцитів, стимуляції секреції трансформувального фактора росту-β (TGF-β), пригнічення диференціації дендритних клітин, зменшення вивільнення IFN-γ та TNF. Ці ефекти препарату добре вивчені при імунній тромбоцитопенії, і цілком логічним є їх існування при ТАА. Крім того, тромбоцити

самі по собі можуть мати імунomodulatory властивості, які сприяють покращенню імунного контролю при апластичній анемії і відновленню усіх формених елементів.

Новий механізм, нещодавно описаний Alvarado і співавт. (2017), полягає у тому, що ельтромбопаг здатен уникати інгібіторного впливу IFN-γ на ГСК та с-MPL, забезпечуючи таким чином стимулювання рецепторів ТПО. Натомість нативний ТПО інгібується IFN-γ внаслідок утворення сигналу, який унеможливає формування гетеродимерів ТПО/с-MPL та активацію цільових клітин.

Ельтромбопаг має у своїй структурі хелатувальну основу, яка мобілізує внутрішньоклітинне залізо і таким чином зменшує загальне навантаження залізом. У педіатричних популяціях з імунною тромбоцитопенією й апластичною анемією спостерігалось прогресивне зменшення рівня феритину при продовженні лікування ельтромбопагом. У пацієнтів, які перенесли повторні гемотрансфузії, зменшення навантаження залізом є корисним, оскільки сприяє профілактиці віддалених уражень внутрішніх органів та, імовірно, полегшує відновлення кісткового мозку. Отже, здатність ельтромбопагу покращувати гемопоез при ТАА забезпечується багатьма механізмами, які заслуговують на подальше вивчення (рис.).

Таким чином, ельтромбопаг упевнено увійшов до арсеналу препаратів для лікування ТАА, у якому протягом кількох десятиліть не вистачало нових засобів. Наразі ельтромбопаг схвалений для застосування як монотерапія у пацієнтів з недостатньою відповіддю на початкову ІСТ, тобто як 2-га лінія терапії. Унікальні імунні й неімунні властивості ельтромбопагу можуть доповнювати або синергічно підсилювати ІСТ, забезпечуючи більш швидке і надійне відновлення гемопоезу при ТАА. Додавання препаратів андрогенів і Г-КСФ до потрійної схеми ельтромбопаг/АТГ/ЦсА може ще покращити функцію кісткового мозку і відновлення рівня формених елементів. Цю стратегію будуть вивчати у майбутніх клінічних дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Blood Adv. 2018 Nov 13; 2 (21): 3054-3062.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

Більше матеріалів тут:



## Від редакції

16 липня 2018 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило ельтромбопаг для застосування у 1-й лінії терапії при ТАА, а також надало препарату статус «прорив у лікуванні» для інших нових показань. Рішення FDA ґрунтується на беззаперечних доказах користі, а саме високій частоті повної відповіді у пацієнтів з ТАА при додаванні ельтромбопагу до стандартної ІСТ. Ельтромбопаг – перший новий препарат, схвалений FDA за останні десятиліття для початкового лікування пацієнтів з ТАА. Схвалення нового показання для ельтромбопагу Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) очікується у 2019 р.

## Комбінація атезоліумабу та наб-паклітакселу в 1-й лінії терапії при PD-L1-позитивному метастатичному потрійному негативному раку грудної залози

**Рак грудної залози (РГЗ) – найпоширеніше злоякісне новоутворення у жінок, щорічно в світі виявляють більше 2 млн випадків цього захворювання. Потрійний негативний РГЗ (ПН-РГЗ) становить приблизно 15% всіх випадків РГЗ і порівняно з іншими формами РГЗ частіше зустрічається у жінок віком до 50 років. ПН-РГЗ характеризується відсутністю експресії та/або ампліфікації рецепторів естрогенів, прогестерону й ампліфікації HER2. У пацієнток з метастатичним ПН-РГЗ зазвичай спостерігають швидке прогресування та гірші показники загальної виживаності порівняно з іншими підтипами РГЗ.**

У жовтні 2018 р. на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати дослідження III фази IMpassion130, у якому вивчали ефективність застосування комбінації атезоліумабу (Тецентрик®) з хіміотерапією (наб-паклітаксел) у 1-й лінії терапії при неоперабельному місцевопоширеному або метастатичному ПН-РГЗ. У дослідження було включено 902 пацієнтки, рандомізовані 1:1 для лікування атезоліумабом і наб-паклітакселом або плацебо та наб-паклітакселом. Комбінована кінцева точка включала виживаність без прогресування (ВБП) і загальну виживаність (ЗВ) в усіх рандомізованих пацієнток (популяція ІТТ) і підгрупі з PD-L1-позитивним статусом. Вторинні кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді, тривалість відповіді, час до погіршення загального стану та якість життя.

Комбінація атезоліумабу і ХТ забезпечила значне зниження ризику прогресування захворювання або смерті порівняно з ХТ без атезоліумабу в ІТТ-популяції (медіана ВБП 7,2 vs 5,5 міс відповідно; відносний ризик – ВР – 0,80;  $p=0,0025$ ) і в пацієнток з PD-L1-позитивним статусом (медіана ВБП 7,5 і 5,0 міс; ВР 0,62;  $p<0,0001$ ). Медіана ЗВ в ІТТ-популяції становила 21,3 міс у групі атезоліумабу та наб-паклітакселу та 17,6 міс у групі плацебо та наб-паклітакселу (ВР 0,84;  $p=0,08$ ), у пацієнток з PD-L1-позитивними пухлинами – 25,0 та 15,5 міс відповідно (ВР 0,62; рис.).

На підставі результатів дослідження IMpassion130 Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у березні 2019 р. надало атезоліумабу в комбінації з наб-паклітакселом право на прискорене схвалення для застосування у 1-й лінії терапії дорослих пацієнтів з нерезектабельним місцевопоширеним або метастатичним ПН-РГЗ та експресією PD-L1, визначеною за допомогою тесту VENDANA PD-L1 (SP142).

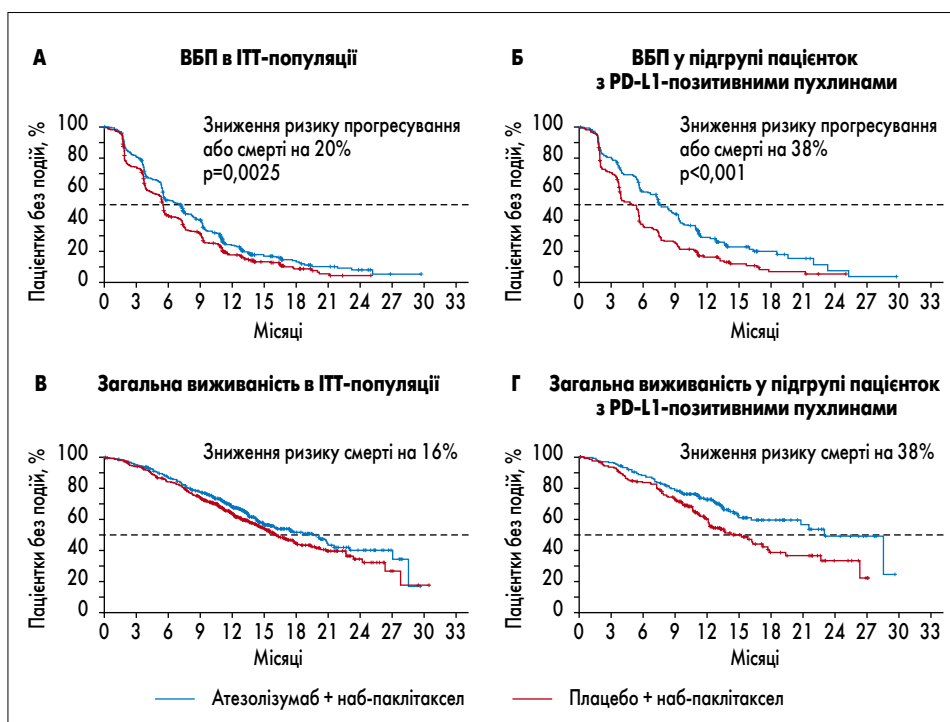


Рис. Дослідження IMpassion130: показники ВБП та ЗВ в ІТТ-популяції та у підгрупі пацієнток з PD-L1-позитивними пухлинами

Докладніше з результатами дослідження IMpassion130 можна ознайомитися у статті, опублікованій у The New England Journal of Medicine (Schmid P, Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29; 379 (22): 2108-2121).

Підготував Олексій Терещенко

## Дослідження TRIBE-2: пошук оптимальної стратегії 1-ї та 2-ї ліній терапії при метастатичному колоректальному раку

**Перша лінія терапії є ключовою відправною точкою для кожного пацієнта з метастатичним колоректальним раком (мКРР). Стратегічна важливість вибору схеми 1-ї лінії терапії полягає у необхідності зменшення вираженості симптомів, досягнення контролю та запобігання прогресуванню хвороби. Крім того, 1-ша лінія терапії надає унікальний шанс вилікування певної частки пацієнтів, а також дозволяє розширити вибір методів подальшого лікування, як системних, так і хірургічних і локорегіонарних.**

Нещодавно було встановлено, що інтенсивність хіміотерапії можна модулювати: традиційні дуплети на основі оксаліплатину або іринотекану можна послабити до монотерапії фторпіримідином або підсилити до потрійної схеми FOLFOXIRI (5-фторурацил, оксаліплатин, іринотекан). Крім того, у дослідженні TRIBE було продемонстровано ефективність додавання антиангіогенного препарату бевацизумабу до схеми FOLFOXIRI у 1-й лінії системної терапії пацієнтів з мКРР.

У жовтні минулого року на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати дослідження III фази TRIBE-2, метою якого було оцінити користь початкового застосування потрійної схеми FOLFOXIRI порівняно з тими самими препаратами, призначеними послідовно (FOLFOX → FOLFIRI), у комбінації з постійною антиангіогенною терапією.

Основними критеріями включення були верифікований діагноз аденокарциноми, нерезектабельний мКРР без попереднього лікування метастазів, вік 18-75 років, функціональний статус ECOG ≤2 (або 0 у пацієнтів віком від 71 до 75 років), відсутність попередньої ад'ювантної терапії оксаліплатином, а також адекватна функція кісткового мозку, печінки та нирок.

Пацієнтів (n=779) рандомізували на дві групи:

- група А (стандартна терапія): 1-ша лінія – схема FOLFOX + бевацизумаб, після прогресування (2-га лінія) – FOLFIRI + бевацизумаб;

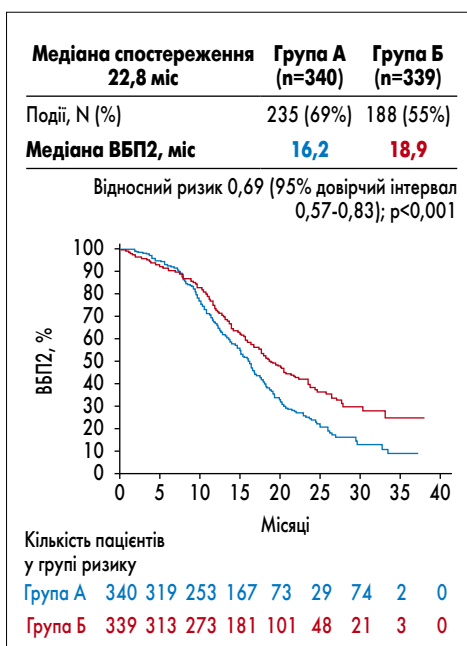


Рис. 1. Первинна кінцева точка: ВБП2 (смерть після рандомізації або прогресування захворювання на тлі будь-якої терапії, призначеної після першого прогресування)

- група Б (експериментальна стратегія): 1-ша лінія – схема FOLFOXIRI + бевацизумаб, після прогресування (2-га лінія) – знову FOLFOXIRI + бевацизумаб.

Усі схеми призначали до 8 циклів з подальшою підтримувальною терапією 5-фторурацилом та бевацизумабом до прогресування захворювання, розвитку

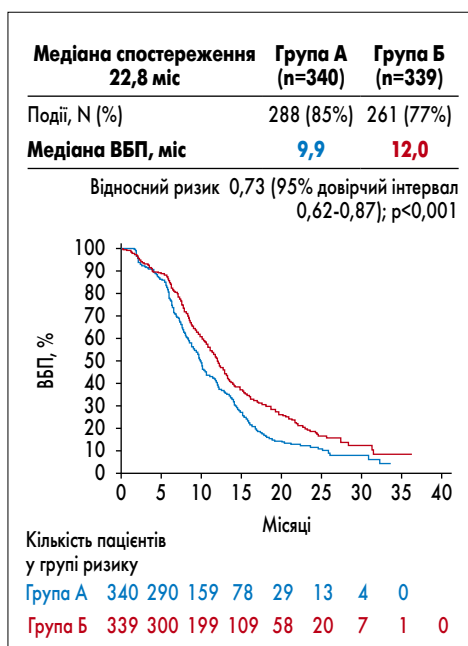


Рис. 2. Вторинна кінцева точка: ВБП (смерть або прогресування після рандомізації)

неприйнятної токсичності або відкликання згоди пацієнта.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування 2 (ВБП2) – час від рандомізації до однієї з двох подій: а) смерті; б) прогресування захворювання на тлі будь-якої терапії, призначеної після першого прогресування. Додатково оцінювали загальну ВБП після 1-ї та 2-ї ліній

терапії, загальну виживаність, частоту відповіді та інші показники.

Було виявлено значне подовження медіани ВБП2 у групі Б порівняно з групою А – 18,9 vs 16,2 міс, що відповідало зниженню ризику смерті або прогресування захворювання на 31% ( $p<0,001$ ; рис. 1). Крім того, застосування схеми FOLFOXIRI + бевацизумабу у 1-й лінії з подальшим призначенням цієї ж схеми у 2-й лінії терапії порівняно з послідовним призначенням FOLFOX + бевацизумабу → FOLFIRI + бевацизумабу забезпечувало вищу частоту відповіді (61 vs 50%;  $p=0,005$ ) і тривалішу ВБП (12,0 vs 9,8 міс; зниження ризику прогресування або смерті на 27%;  $p<0,001$ ; рис. 2).

У групі Б спостерігалася вища частота діареї (17%), нейтропенії (50%) та фебрильної нейтропенії (17%). Після прогресування захворювання терапія була продовжена у 85% хворих групи А та 74% – групи Б.

Результати щодо загальної виживаності будуть представлені пізніше (цього року), оскільки на момент аналізу було зареєстровано лише 40% подій від запланованих.

Таким чином, у дослідженні TRIBE-2 було доведено доцільність застосування схеми FOLFOXIRI + бевацизумабу в обох лініях терапії порівняно з послідовним призначенням тих самих препаратів у пацієнтів з нерезектабельним мКРР. Важливо, що 1-ша лінія терапії за схемою FOLFOXIRI + бевацизумабу не має негативного впливу на можливість проведення 2-ї лінії терапії та її ефективність.

Cremonlini C. et al. TRIBE2: A Phase III, Randomized Strategy Study by GONO in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup>-Line Treatment of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients (pts). Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 8): Abstract LBA20.

Підготував Олексій Терещенко

## FDA схвалило пріоритетний розгляд препарату ентректиніб компанії Roche

**19 лютого Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) прийняло до пріоритетного розгляду заявки на новий препарат (NDA) ентректиніб для лікування дорослих і дітей із солідними пухлинами за наявності перебудови гена *NTRK* у разі прогресування після попередньої терапії або як 1-ї лінії терапії за відсутності існуючих стандартних методів лікування, а також для лікування пацієнтів з метастатичним *ROS1*-позитивним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ). Ці NDA ґрунтуються на результатах об'єднаного аналізу визначальних досліджень II фази STARTRK-2, I фази STARTRK-1 і I фази ALKA-372-001, а також на даних дослідження I/Ib фази STARTRK-NG. Очікується, що FDA ухвалить рішення щодо реєстрації ентректинібу до 18 серпня 2019 року.**

«Ентректиніб представляє унікальний підхід до лікування раку, який може бути спрямований проти низки важко-виліковних і рідкісних пухлин із наявністю перебудови *NTRK* незалежно від їх локалізації, а також застосовуватися у лікуванні *ROS1*-позитивного НДРЛ, — зазначила Сандра Хорнінг, медичний директор і керівник глобального підрозділу із розробки лікарських препаратів компанії Roche. — Шляхом об'єднання комплексного геномного профілювання з ефективними засобами таргетної терапії, як-от ентректиніб, ми втілюємо наш підхід персоналізованої медицини, щоб знайти відповідне лікування для кожного пацієнта. Ми тісно співпрацюємо з FDA, щоб цей важливий новий варіант лікування став доступним якомога швидше».

FDA надає право на пріоритетний розгляд препаратам, які здатні забезпечити значне поліпшення в плані безпеки й ефективності при лікуванні, профілактиці або діагностиці серйозних захворювань. FDA надало ентректинібу (для застосування при *NTRK*-позитивних місцевопоширених або метастатичних солідних пухлинах у дорослих і дітей за наявності прогресування після попередньої терапії або за відсутності інших відповідних стандартних методів лікування) статус «прорив у терапії», Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) — статус PRIME (програма прискореної реєстрації лікарських засобів), а регуляторні органи в сфері охорони здоров'я Японії — статус Sakigake («провісник»). Статус «прорив у терапії» застосовується для прискорення розробки та розгляду лікарських препаратів, призначених для лікування тяжких захворювань; він допомагає якомога швидше отримати дозвіл FDA і зробити нові препарати доступними для пацієнтів.

Компанія Roche використовує свій досвід у розробці препаратів персоналізованої медицини і сучасних діагностичних засобів, щоб спільно з Foundation Medicine створити супутній тест, який дасть змогу виявити пацієнтів з перебудовами *ROS1* і *NTRK*.

### Об'єднаний аналіз досліджень ентректинібу

В об'єднаний аналіз включили дані 53 пацієнтів з *ROS1*-активуючим злиттям генів і 54 хворих із місцевопоширеними або метастатичними пухлинами за наявності перебудов *NTRK* (10 типів пухлин, понад 19 гістопатологій) із досліджень II фази STARTRK-2, I фази STARTRK-1 і I фази ALKA-372-001

[1, 2]. Крім того, у подані в FDA заявки включені результати дослідження I/Ib фази STARTRK-NG за участю пацієнтів дитячого віку. У дослідженнях брали участь пацієнти з 15 країн і понад 150 клінічних центрів [1,2]. Типи пухлин, для яких проводився аналіз у дослідженнях, включали рак грудної, слинної та підшлункової залоз, холангіокарциному, колоректальний рак, нейроендокринні пухлини та пухлини жіночих статевих органів, НДРЛ, саркому та рак щитоподібної залози [2].

- **STARTRK-2** — глобальне багатоцентрове відкрите дослідження II фази за участю пацієнтів із солідними пухлинами з транслокацією генів *NTRK1/2/3*, *ROS1* або *ALK* [3]. Первинною кінцевою точкою була частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), вторинною кінцевою точкою — тривалість відповіді [3]. Додатково оцінювали час до отримання відповіді, клінічну ефективність, інтракраніальну відповідь, виживаність без прогресування (ВБП), ВБП у центральній нервовій системі (ЦНС) і загальну виживаність [3].

- **STARTRK-1** — багатоцентрове відкрите дослідження I фази з ескалацією дози та безперервним щоденним введенням ентректинібу у пацієнтів із солідними пухлинами та наявністю перебудов у генах *NTRK1/2/3*, *ROS1* або *ALK* [4]. У дослідженні оцінювали безпеку та переносимість ентректинібу шляхом використання стандартної схеми ескалації дози та визначали рекомендовану дозу для II фази розробки препарату [6].

- **ALKA-372-001** — багатоцентрове відкрите дослідження I фази з ескалацією дози та безперервною або переривчастою схемою дозування ентректинібу в пацієнтів із місцевопоширеними або метастатичними солідними пухлинами та наявністю перебудов у генах *TRKA/B/C*, *ROS1* або *ALK*.

- **STARTRK-NG** — дослідження I/Ib фази з ескалацією дози та терапією досягнутою дозою, в якому оцінювали безпеку й ефективність ентректинібу в дітей і підлітків з рецидивуючими або рефрактерними до 1-ї лінії терапії екстракраніальними солідними пухлинами чи первинними пухлинами ЦНС як за наявності перебудов у генах *TRK*, *ROS1* або *ALK*, так і за їх відсутності [5].

Результати об'єднаного аналізу показали, що введення ентректинібу сприяло зменшенню об'єму пухлини (ЧОВ) у понад половини (57,4%) пацієнтів з *NTRK*-позитивними солідними новоутвореннями [2]. Об'єктивна відповідь на введення ентректинібу спостерігалася

при 10 різних типах солідних пухлин (медіана тривалості відповіді = 10,4 міс), зокрема як у разі наявності, так і відсутності метастазів у ЦНС до лікування [2]. У цих дослідженнях ентректиніб забезпечував зменшення об'єму пухлини, що поширилася у головний мозок, більше ніж у половини пацієнтів (інтракраніальна ЧОВ = 54,5%), при цьому у понад чверті цих хворих була досягнута повна відповідь [2].

Ентректиніб сприяв зменшенню об'єму пухлини на 77,4% у пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним *ROS1*-позитивним НДРЛ [1]. Крім того, ентректиніб забезпечував тривалу відповідь — більше 2 років (медіана тривалості відповіді = 24,6 міс) [1]. Варто зазначити, що ентректиніб забезпечував зменшення інтракраніальних пухлин у понад половини пацієнтів з метастазами у ЦНС до лікування (інтракраніальна ЧОВ = 55,0%) [1].

Профіль безпеки ентректинібу узгоджувався з таким, що спостерігався у попередніх дослідженнях [1, 2]. Найчастішими небажаними явищами були втома, запор, зміна смакових відчуттів (дисгевзія), набряки, запаморочення, діарея, нудота, дизестезія, задишка, анемія, когнітивні розлади, збільшення маси тіла, блювання, кашель, підвищення рівня креатиніну в крові, біль у суглобах, лихоманка і м'язовий біль [1, 2].

### Про препарат ентректиніб

Ентректиніб (RXDX-101) — експериментальний препарат для перорального застосування у пацієнтів з місцевопоширеними або метастатичними солідними пухлинами, які містять транслокації генів *NTRK1/2/3* або *ROS1*. Це селективний активний у ЦНС інгібітор тирозинкінази, призначений для інгібування кіназної активності білків *TRKA/B/C* і *ROS1*, активуюче злиття яких сприяє проліферації при деяких типах раку [6, 7]. Ентректиніб може блокувати кіназну активність *ROS1* і *NTRK* та викликати загибель злоякісних клітин із перебудовами цих генів [6, 7]. Вивчається застосування ентректинібу при низці солідних пухлин, включно з раком грудної, слинної та підшлункової залоз, холангіокарциномою, колоректальним раком, нейроендокринними пухлинами та пухлинами жіночих статевих органів, НДРЛ, саркомою і раком щитоподібної залози [2].

### Перебудови гена *NTRK*

При онкологічних захворюваннях перебудови генів *NTRK1/2/3* призводять

до зміни білків *TRK* (*TrKA/TrKB/TrKC*), здатних активувати сигнальні шляхи, пов'язані з проліферацією при певних видах раку. Перебудови в генах *NTRK* є пухлиннезалежними (тобто вони можуть бути присутніми в пухлині незалежно від її первинної локалізації) і виявляються в солідних новоутвореннях різних типів [2]. Існує висока потреба у створенні препаратів для лікування пацієнтів із наявністю перебудов у генах *NTRK*.

### *ROS1*-позитивний НДРЛ

*ROS1* — це тирозинкіназа, яка впливає на ріст і проліферацію клітин. Транслокація гена *ROS1* призводить до неконтрольного росту та проліферації злоякісних клітин. Блокування цієї аномальної передачі сигналів може призвести до зменшення або загибелі пухлинних клітин [8].

Транслокація *ROS1* зустрічається в 1-2% випадків НДРЛ [8]. Рак легені є провідною причиною смертності від онкологічної патології у світі [9]. Щороку від цього захворювання помирає понад 1,5 млн осіб, тобто щодня фіксують більш ніж 4000 смертей [9]. НДРЛ є найпоширенішим типом раку легенів — становить 85% усіх випадків цього захворювання [10]. Транслокація *ROS1* може зустрічатися у будь-яких хворих на НДРЛ, однак найчастіше — у пацієнтів молодого віку, які ніколи не курили [8].

### Література

1. Doebele R. et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic *ROS1* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Presented at: IASLC19th World Conference on Lung Cancer; September 23-26, 2018; Toronto, Canada. Abstract 13903.
2. Demetri G.D. et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with *NTRK* Fusion-Positive (*NTRK*-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17.
3. ClinicalTrials.gov. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring *NTRK 1/2/3* (*Trk A/B/C*), *ROS1*, or *ALK* Gene Rearrangements (Fusions) (STARTRK-2). [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267>.
4. ClinicalTrials.gov. Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *ROS1*, or *ALK* Molecular Alterations. (STARTRK-1). [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810>.
5. ClinicalTrials.gov. Study of RXDX-101 in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors, With or Without *TRK*, *ROS1*, or *ALK* Fusions. [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401?term=NCT02650401&rank=1>.
6. Ahn M.-J., Cho B.C., Siena S. et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC18th World Conference on Lung Cancer; October 15-18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.
7. Rolfo et al. Entrectinib: a potent new *TRK*, *ROS1*, and *ALK* inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24(11): 1493-500.
8. Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.H. et al. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8): 863-70.
9. GLOBOCAN. Lung Cancer. [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <http://go.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
10. American Cancer Society. What Is Non-Small Cell Lung Cancer? [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>.

Підготував **Олексій Терещенко**

# Современные мультидисциплинарные подходы в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей

**В структурном разнообразии неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) особую группу составляют гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumors, GIST), обладающие индивидуальными гистологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими признаками, а также особенностями клинического течения и прогноза. Отсутствие патномоничных клинических проявлений GIST делает диагностику данных новообразований очень сложной задачей.**

## Актуальность проблемы

Термин GIST впервые был введен М.Т. Mazur и Н.В. Clark в 1983 г., когда они описали группу лейомиом и лейомиосарком, экспрессирующих маркеры, характерные для нейрогенных опухолей. До 85% гастроинтестинальных стромальных опухолей имеют мутации в гене *KIT* рецептора стволового фактора роста (экзоны 9, 11, 13, 17) и 3-18% – в гене *PDGFRA* (экзоны 12, 14, 18). В 10-15% случаев не выявляются мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* – дикий тип, WT (Wild type). В 1998 г. японский ученый S. Hirota опубликовал результаты исследования, в котором было показано, что мутации в гене *c-Kit* с гиперэкспрессией тирозинкиназного рецептора KIT являлись ключевым событием при развитии гастроинтестинальных опухолей.

Частота встречаемости GIST составляет 10-20 случаев на 1 млн населения в год. Распространенность GIST одинакова в разных географических районах и этнических группах населения. Заболевание с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Наиболее часто GIST выявляется у пациентов старшей возрастной группы (55-60 лет), редко встречается у лиц моложе 40 лет. Гастроинтестинальные стромальные опухоли составляют 0,1-3% всех злокачественных новообразований ЖКТ, являясь при этом самыми частыми мезенхимальными опухолями вышеуказанной локализации. Чаще всего GIST локализуется в стенке желудка (60-70%), тонкой кишке (20-30%), реже – в толстой кишке (5%), пищеводе (<5%) и считаются потенциально злокачественными, а при диссеминации – безусловно злокачественными. В большинстве случаев метастазируют гематогенным путем – в печень и по брюшине, реже – в легкие и кости. Лимфогенный путь диссеминации менее характерен.

В связи с относительно благоприятным прогнозом при локализации опухоли в желудке все GIST разделены на две группы: желудочные и внежелудочные.

При стадировании заболевания должна использоваться система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-е изд., 2010). В окончательном гистологическом заключении указываются: размер опухоли, локализация, морфологический вид, митотический индекс. Иммуногистохимическое исследование опухоли с определением экспрессии CD117 и/или DOG1 является необходимым при подтверждении диагноза. Стадирование GIST также зависит и от митотического индекса опухоли. Митотический индекс для стромальных опухолей устанавливается по количеству митозов в 50 полях зрения (на общей площади 5 мм<sup>2</sup>) при большом увеличении микроскопа, используя объектив ×40. Низким митотическим индексом считается наличие не более 5 митозов в 50 полях зрения, высоким митотическим индексом – более 5 митозов. Помимо оценки митотического индекса значимыми прогностическими критериями являются наличие опухолевых клеток по линии резекции и разрыв капсулы опухоли. Наличие данных прогностических критериев оценивается как крайне неблагоприятные факторы прогноза, в основном для решения вопроса об использовании адьювантной терапии иматинибом.

Оптимальная тактика лечения пациентов с GIST представляет собой сложную проблему современной

хирургической онкологии. Хирургическое лечение является основным методом лечения при GIST, которое может быть осуществлено путем применения открытых, лапароскопических и эндоскопических вмешательств либо с применением их комбинации, использование которых зависит от локализации, размеров и инвазии опухоли в соседние органы.

В 2000 г. в Хельсинки для лечения больного с метастатической формой GIST был впервые применен таргетный препарат иматиниб (Гливек), который избирательно блокирует передачу сигнала через рецептор гена *c-Kit*, что приводит к выраженному противоопухолевому эффекту.

Оптимальной для решения вопроса о применении адьювантной терапии иматинибом является схема, предложенная Н. Joensuu в 2008 г. или М. Miettinen и J. Lasota. Риск прогрессирования по классификации Н. Joensuu определяется характеристиками четырех основных прогностических факторов GIST: размера опухоли, митотического индекса, локализации и наличия разрыва капсулы опухоли.

Вместе с тем до сих пор не выработаны четкие алгоритмы хирургической тактики при GIST. Такие международные руководства, как ESMO и NCCN, представляют разнообразие тех или иных методик лечения, однако оптимальных критериев выбора не предлагают.

Целью данной работы является анализ результатов лечения больных с GIST.

## Материалы и методы

Мы располагаем опытом лечения 10 больных, которые находились в клинике ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» в 2000-2018 гг. Женщин было 6, мужчин – 4. Возраст больных варьировал от 55 до 75 лет. Среди всех пациентов первичная локализация опухоли в желудке отмечена у 6 пациентов, в двенадцатиперстной кишке – у 2, в тонкой кишке – у 2. Размер опухоли варьировал от 1 до 25 см. Необходимо отметить, что один пациент был оперирован 4 раза по поводу диссеминации опухоли с локализацией метастазов в печени, забрюшинном пространстве и правой почке. Еще в одном наблюдении GIST была выявлена случайно при компьютерной томографии у пациентки с панкреонекрозом. Период наблюдения за пациентами составил от 2 до 120 мес.

Пациентам, поступающим в плановом порядке, в качестве предоперационной диагностики выполнялись стандартные лабораторные исследования, ультразвуковое и эндоскопическое исследования, спиральная компьютерная томография (СКТ), при необходимости – магнитно-резонансная томография (МРТ).

Все больные были оперированы открытым способом. Оперативные вмешательства разделили на две группы: радикальные – 9 больных и циторедуктивные – 1 пациент. Экономные резекции желудка были выполнены у 5 больных, гастрэктомия – у 1, резекция тонкой кишки с опухолью – у 2, иссечение опухоли двенадцатиперстной кишки с дуоденопластикой – у 2 пациентов. Лимфодиссекция не проводилась ввиду отсутствия видимых изменений регионарных лимфатических узлов по данным СКТ и интраоперационной ревизии, а также в связи



А.М. Тищенко



Е.В. Мушенко

с редкостью распространения GIST в регионарные лимфатические узлы.

После хирургического лечения 4 пациентам с высоким и промежуточным риском по Н. Joensuu (2008) была проведена адьювантная терапия иматинибом. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 2 больных. Летальный исход отмечен у 1 пациентки, у которой GIST сочетался с некротическим панкреатитом вследствие аррозивного кровотечения из панкреатических ветвей селезеночной артерии и вены на фоне тяжелой панкреатической инфекции через 45 дней после первичного хирургического вмешательства. Период наблюдения за пациентами составил от 2 до 120 мес; 7 пациентов наблюдались более 5 лет. При этом 5-летняя выживаемость составила 81%.

Необходимо отметить, что наличие GIST даже большого размера, а также диссеминация опухоли, в отличие от других злокачественных поражений ЖКТ, при агрессивном хирургическом подходе и адьювантной таргетной терапии позволяют рассчитывать на хорошие отдаленные результаты лечения, в связи с чем заслуживающими внимания представляются следующие клинические наблюдения.

## Клинический случай 1

Пациент Ш., 53 лет, поступил в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» с жалобами на тяжесть и периодическую боль в эпигастриальной области, общую слабость, похудение на 5 кг за последние 6 мес. Из анамнеза известно, что пациент отметил появление вышеуказанных жалоб около полугода тому назад. За медицинской помощью в течение полугода не обращался. Для уточнения диагноза и возможного оперативного лечения обратился в клинику. Данные объективного исследования: правильного телосложения, удовлетворительного питания, дефицита массы тела нет. При эндоскопическом исследовании заподозрено наличие стромальной опухоли желудка. Взята биопсия: в одном из биоптатов выявлены фрагменты GIST. Для уточнения диагноза больному выполнена СКТ с контрастированием. По данным СКТ выявлено объемное образование желудка в области передней стенки тела и антрального отдела размерами 8,5×9×10 см, по виду напоминающее субсерозную GIST (рис. 1-4).

Лабораторные показатели – без существенных отклонений от нормы.

Произведена верхнесрединная лапаротомия, клиновидная резекция желудка с опухолью, гастропластика, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде проводилось зондовое питание с 2-х по 5-е сутки, трансназальный зонд удален

на 5-е сутки после операции. Послеоперационный период проходил без особенностей. Больной выписан на 8-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по проведению



Рис. 1. КТ пациента Ш., поперечная проекция. GIST желудка

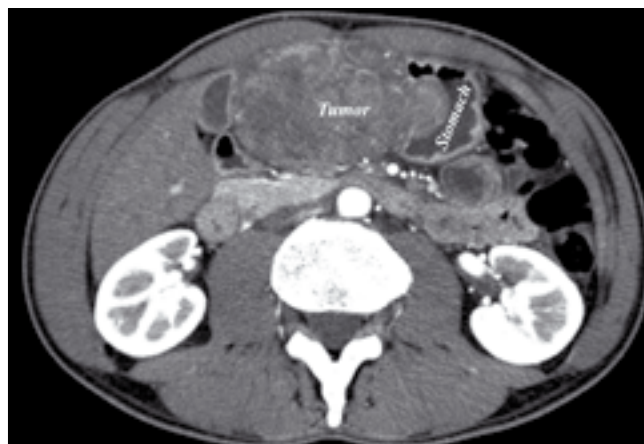


Рис. 2. КТ пациента Ш., поперечная проекция. GIST желудка

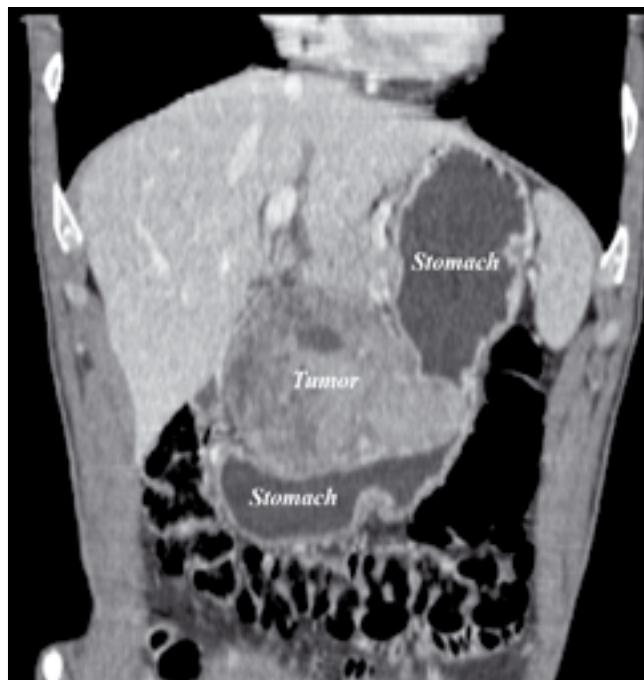


Рис. 3. КТ пациента Ш., фронтальная проекция. GIST желудка



Рис. 4. КТ пациента Ш., сагиттальная проекция. GIST желудка

дальнейшей адьювантной таргетной терапии иматинибом.

#### Клинический случай 2

Пациент Д., 67 лет. Впервые обратился в клинику в 2013 г. с жалобами на боль, тяжесть в правом подреберье, потерю массы тела, слабость. Из анамнеза известно, что в 1998 г. в одной из клиник г. Москвы перенес резекцию желудка по поводу GIST небольших размеров. Вышеуказанные жалобы беспокоят около 1 мес. Больному выполнена СКТ, по данным которой в правой доле печени, в сегментах 5-8, выявлено образование неоднородной структуры больших размеров, по структуре соответствующее GIST (рис. 5).



Рис. 5. КТ пациента Д. Объемное образование в правой доле печени

Клинико-лабораторные показатели в пределах нормы. С учетом данных анамнеза, дополнительных методов исследования больному установлен диагноз «метастаз GIST желудка в правую долю печени, состояние после резекции желудка с опухолью (1998 г.)». Больному выполнены лапаротомия, правосторонняя гемигепатэктомия, дренирование брюшной полости. Течение послеоперационного периода без осложнений. От проведения таргетной терапии отказался. Послеоперационное патоморфологическое, иммуногистохимическое исследование препарата подтвердило наличие метастаза GIST в правой доле печени.

При контрольном обследовании (2014 г.) по данным СКТ у пациента выявлено объемное образование 2-го сегмента печени на фоне значительной гипертрофии оставшейся левой доли. Ему выполнены лапаротомия, резекция 2-го сегмента печени с метастазом, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился желчеистечением по дренажам брюшной полости, которое самостоятельно прекратилось на 10-е послеоперационные сутки.

Вновь обратился в клинику в марте 2018 г. с жалобами на боль в правой половине живота с иррадиацией в спину, слабость. Обследован. По данным КТ в забрюшинном пространстве справа определяется объемное образование до 12 см в наибольшем измерении с инвазией в диафрагму. Больному выполнены лапаротомия, удаление объемного образования справа с резекцией диафрагмы, дренирование забрюшинного пространства, брюшной полости, правой плевральной полости по Бюлау. Течение послеоперационного периода без осложнений. Пациент вновь отказался от таргетной терапии.

В декабре 2018 г. при скрининговом ультразвуковом исследовании выявлено образование в забрюшинном пространстве справа до 10 см в диаметре, инвазирующее в правую почку. Больному произведены лапаротомия, правосторонняя нефрэктомия с удалением забрюшинного опухолевидного образования. Выполнено дренирование брюшной полости, забрюшинного пространства. Течение послеоперационного периода без особенностей. Выписан под наблюдением онколога по месту жительства. Пациент согласился на проведение таргетной терапии иматинибом. Во всех случаях патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование подтверждало GIST-характер удаленных опухолей. В настоящее время пациент находится под наблюдением. Данных в пользу пролонгации опухолевого процесса нет.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность успешного лечения пациентов

с высоким риском прогрессирования GIST и длительную их выживаемость при агрессивном хирургическом подходе к лечению.

#### Клинический случай 3

Пациентка К., 62 лет, поступила в клинику с жалобами на боль в верхних отделах живота с иррадиацией в спину, тошноту, периодически – рвоту, повышение температуры тела до 38 °С, слабость.

Из анамнеза известно, что боль стала острой за 3 недели до поступления, после погрешности в диете. Также пациентка отмечает, что в течение года ее периодически беспокоила боль в правом подреберье, однако за медицинской помощью она не обращалась, лечилась по месту жительства по поводу острого панкреатита. В связи с нарастанием признаков эндогенной интоксикации больной произведена КТ, по данным которой у нее отмечаются признаки панкреонекроза с формированием острого некротического скопления сальниковой сумки, а также объемное образование на передней стенке антрального отдела желудка, по структуре соответствующее GIST, в связи с чем больная направлена в клинику Института.

Обследована. Лабораторно обращало на себя внимание наличие лейкоцитоза со значительным нейтрофильным сдвигом. Больной установлен диагноз «GIST желудка T4N0M0. Панкреонекроз. Острое некротическое скопление сальниковой сумки. Синдром эндогенной интоксикации». В связи с признаками инфицирования острого некротического скопления больной выполнены лапаротомия, клиновидная резекция желудка с опухолью, гастропластика, вскрытие, санация и дренирование острого некротического скопления сальниковой сумки. При ревизии на передней стенке антрального отдела желудка выявлено объемное образование на ножке без признаков локального или отдаленного метастазирования. При макроскопическом исследовании удаленного препарата опухоль представляет собой кистозно-солидное образование до 18 см в наибольшем измерении, со слизистым и геморрагическим содержанием в кистах (рис. 6). Микроскопическое и иммуногистохимическое исследования показали GIST-характер удаленного образования.



Рис. 6. Макропрепарат удаленной опухоли пациентки К.

Течение послеоперационного периода тяжелое на фоне умеренно выраженных явлений эндогенной интоксикации. По дренажам из сальниковой сумки отмечалось длительное гноеистечение с примесью панкреатических секвестров. На 42-е сутки отмечены признаки аррозивного кровотечения, в связи с чем пациентке выполнена лапаротомия. При ревизии зона резекции желудка – без особенностей. После вскрытия сальниковой сумки и некрсеквестрэктомии выявлено субтотальное некротическое поражение поджелудочной железы. Источник кровотечения – панкреатические ветви селезеночных артерии и вены. Достигнут гемостаз. Пациентка скончалась на 3-и послеоперационные сутки (45-е сутки после первой операции) на фоне прогрессирования явлений полиорганной недостаточности.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность длительного бессимптомного

Продолжение на стр. 26.

А.М. Тищенко, д. мед. н., профессор, Е.В. Мушенко, к. мед. н., Р.М. Смачило, д. мед. н., профессор, Н.Н. Брицкая, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков; А.Л. Сочнева, О.В. Иваненко, Харьковский национальный медицинский университет

## Современные мультидисциплинарные подходы в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей

Продолжение. Начало на стр. 24.

существования GIST больших размеров, диагностика которых стала возможной в связи с развитием другого острого хирургического заболевания органов брюшной полости.

### Результаты и их обсуждение

Диагностика и лечение GIST представляют собой сложную проблему, требующую тщательного планирования тактики лечения и правильного взаимодействия между онкологами, эндоскопистами и хирургами, что позволяет индивидуализировать выбор способа лечения.

Основное значение в выявлении GIST и их распространности, а также в планировании лечения имеют инструментальные методы исследования, к которым относятся ультразвуковое исследование, СКТ, МРТ и эндоскопические исследования, включая эндоУЗИ.

Согласно рекомендациям ведущих онкологических сообществ (ESMO, NCCN, Canadian Advisory Committee on GISTs), диагноз GIST устанавливают на основании морфологического исследования биоптатов с обязательным проведением иммуногистохимического исследования. Также ESMO и NCCN рекомендуют обязательное удаление GIST размером  $\geq 2$  см, в то время как канадские эксперты считают, что все подозрительные на GIST опухоли должны быть удалены вне зависимости от их размеров, поскольку такие опухоли склонны к метастазированию.

Хирургический метод является основным в терапии GIST, он может быть применен путем открытых, лапароскопических и эндоскопических вмешательств либо их комбинаций, использование которых зависит от локализации, размеров и инвазии опухоли в соседние органы. Также данные факторы определяют степень резекции желудка в виде клиновидной резекции (Wedge-resection), резекции по Бильрот-I или Бильрот-II либо гастрэктомии. Основная цель хирургического лечения – радикальное удаление опухолевых очагов единым блоком с морфологически негативными краями резекции (R0). Большинство авторов не рекомендуют выполнять регионарную лимфаденэктомию, поскольку GIST редко распространяются в лимфатические узлы. Лимфодиссекция выполняется только при подозрении на метастазы в лимфатических узлах. Больным с GIST оправдано выполнение экономных резекций, с отступом от макроскопически видимого края опухоли не менее чем на 2 см.

В последние годы многочисленные клинические исследования посвящены сравнительному анализу роботизированных и лапароскопических и эндоскопических вмешательств при GIST желудочной локализации. М. Nakauchi и I. Uyama (2017) в своих работах указывают на наличие недостатков роботизированных резекций желудка в виде длительности оперативного вмешательства по сравнению с лапароскопическими вмешательствами.

На основе сравнительного анализа результатов хирургического лечения 406 больных с GIST желудка, проведенного в Корее за период с 1998 по 2012 г., которым были выполнены лапароскопические клиновидные резекции (у 38,4% пациентов) и открытые резекции (у 61,6%), была доказана эффективность лапароскопических вмешательств наряду с открытыми резекциями желудка. Численность рецидивов GIST составила 11 случаев (2,7%) в группе после открытых резекций желудка и ни одного рецидива – в группе после лапароскопических вмешательств. Средний размер опухоли составил 3,45 см в группе

после лапароскопических вмешательств и 5,46 см после открытых резекций желудка соответственно. Данное исследование подтвердило возможность широкого использования лапароскопических вмешательств у больных с GIST.

Эндоскопические методы удаления (эндоскопические подслизистые диссекции, эндоскопические полнослойные резекции, подслизистые туннельные резекции) GIST желудка наряду с такими преимуществами, как снижение длительности пребывания в стационаре и минимизация стоимости вмешательства, имеют существенные недостатки, в частности возможность недостаточного радикализма вмешательства, риск перфорации и диссеминации.

T. Namikawa и соавт. (2015) была предложена новая миниинвазивная сочетанная методика оперативного вмешательства, так называемая лапароскопически-эндоскопическая (laparoscopic endoscopic cooperative surgery). Авторы доказали возможность использования этой методики при небольших размерах GIST желудка ( $< 5$  см), с результатами, аналогичными с лапароскопическими операциями (laparoscopic wedge resection).

Основным преимуществом предложенной T. Namikawa и соавт. (2017) методики является сокращение площади резекции стенки желудка по сравнению со стандартной лапароскопической клиновидной резекцией за счет использования линейного степлера. Авторы считают, что сочетанное использование эндоскопических и лапароскопических методик является альтернативой при неудачных попытках эндоскопической подслизистой диссекции GIST желудка.

В последние годы появились исследования, проведенные среди значительного количества пациентов с GIST, где показатель 5-летней выживаемости после хирургической резекции составил 83%.

На основании результатов исследований The American College of Surgeons Oncology Group, где оценивали показатель 5-летней выживаемости у 106 пациентов с высоким риском рецидива GIST желудка, которым наряду с R0-резекцией была проведена адьювантная терапия иматинибом по 400 мг/сут в течение 1 года, показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 99, 97 и 83% соответственно. Таким образом, за последние годы диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли: активированные мутации KIT- и PDGFR- $\alpha$ -тирозиновой киназы. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозиновой киназы – иматиниба, который показал существенное преимущество по срокам выживаемости пациентов.

### Выводы

Лечение пациентов с GIST представляет собой сложную и окончательно не решенную проблему. Хирургический метод является основным в терапии данной патологии. Объем хирургического лечения зависит от локализации, размеров опухоли, наличия инвазии в соседние органы и метастазов. Агрессивный хирургический подход, даже при наличии метастатического поражения, оправдан в связи с особенностями молекулярной биологии таких опухолей, а также с их медленным ростом. Комбинированное лечение с применением адьювантной таргетной терапии позволяет добиться хороших результатов как общей, так и безрецидивной выживаемости больных.

### Литература

1. Bareck E., Ba-Ssalamah A., Brodowicz T. et al. Gastrointestinal stromal tumors: Diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 137-152.
2. Bhalgami R., Manish K., Patil P. Clinicopathological study of 113 gastrointestinal stromal tumors. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 1: 22-27.
3. Blackstein M.E., Blay J.Y., Corless C. et al. Gastrointestinal stromal tumors: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can. J. Gastroenterol.* 2006; 20: 157-163.
4. Burkill G.J., Badran M., Al-Muderis O. et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003; 226: 527-532.
5. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M., Blay J.Y. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (Suppl. 4): 64-67.
6. DeMatteo R.P. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51-58.
7. DeMatteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg* 2013; 258: 422-9.
8. Demetri G.D., Antonescu C.R., DeMatteo R.P. et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors *J Natl Compr Netw* 2010; 8 (2): 1-41.
9. Demetri G.D., Benjamin R.S., Blanke C.D. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007; 5 (Suppl. 2): 1-29.
10. Eisenberg B.L., Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-475.
11. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May; 33 (5): 459-65.
12. Gasali P.G., Blay J.Y., Bertuzzi A. et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2014; 25 (3): 21-26.
13. Hassan I., You Y.N., Shyyan R. et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 52-59.
14. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998; 279 (5350): 577-580.
15. Inoue H., Ikeda H., Hosoya T. et al. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-30.
16. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology.* 2008; 39: 1411-1419.
17. Joensuu H., Fletcher C., Dimitrijevic S., Silberman S., Roberts P., Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol.* 2002; 3 (11): 655-664.
18. Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Tervahartia P., Tuveson D. et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1052-1056.
19. Kim I.H., Kim I.H., Kwak S.G. et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach: a multicenter, retrospective study of curatively resected gastric GISTs. *Ann Surg Treat Res.* 2014; 87: 298-303.
20. Kurova N., Tanida N., Oonishi K. Significance of D2-40 expression in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor. *Med Mol Morphol* 2008; 41: 2: 109-112.
21. Lasota J., Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT And PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008; 53: 245-266.
22. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7 (6): 507-519.
23. Miettinen M., Majidi M., Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38: 39-51.
24. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438: 1-12.
25. Nakauchi M., Uyama I., Suda K. et al. Robotic surgery for the upper gastrointestinal tract: Current status and future perspectives. *Asian J Endosc Surg* 2017; 10: 354-63.
26. Namikawa T., Hanazaki K. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery as a minimally invasive treatment for gastric submucosal tumor. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1150-6.
27. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology for soft tissue sarcoma. Version 2. Fort Washington, Pa: National Comprehensive Cancer Network; 2009.
28. Nishida T., Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol. Histopathol.* 2000; 15: 1293-1301.
29. Ntourakis D., Mavrogenis G. Cooperative laparoscopic endoscopic and hybrid laparoscopic surgery for upper gastrointestinal tumors: current status. *World Journal of Gastroenterology.* 2015; 21 (43): 1482-1497.
30. Pithorecky I., Cheney R.T., Kraybill W.G., Gibbs J.F. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 705-712.
31. Van Glabbeke M.M., Owzar K., Rankin C., Simes J., Crowley J. GIST Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of 2 doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1640 patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18, Suppl): abstr. 10004.
32. Ye L.P., Zhang Y., Mao X.L. et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-30.
33. Архипов П.П. Хирургическое лечение и факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. канд. мед. наук, 2010.
34. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение) / Практические рекомендации. – М., 2008. – 53 с.
35. Карачун А.М., Орлова Р.В., Пелипась Ю.В. и др. Современные представления об особенностях хирургического лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Клиническая больница* 122, 2016, 16: 48-57.
36. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST); Клиническая монография. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006; 40 с.

**ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!**

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

**Шановні читачі!**

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштово відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»  
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.  
e-mail: **podpiska@health-ua.com**  
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»  
Передплатний індекс – **89326**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»  
Передплатний індекс – **37635**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреологія, метаболічні розлади»  
Передплатний індекс – **37632**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»  
Передплатний індекс – **37634**  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»  
Передплатний індекс – **37638**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»  
Передплатний індекс – **37639**  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»  
Передплатний індекс – **37633**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»  
Передплатний індекс – **37631**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»  
Передплатний індекс – **49561**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»  
Передплатний індекс – **86683**  
Періодичність виходу – 3 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 255 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»  
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.  
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29)**; e-mail: **podpiska@health-ua.com**  
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2  
Відділ передплати: **+380 (044) 364-40-28**, e-mail: **podpiska@health-ua.com**, **www.health-ua.com**

## Анкета читача



## Здоров'я України

**Для нас важливо знати вашу думку!**

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....
2. ....
3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2 (колишня Механізаторів).

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові: .....

Спеціальність, місце роботи: .....

Індекс .....  
місто .....  
село .....  
район ..... область .....  
вулиця ..... будинок .....  
корпус ..... квартира .....  
Телефон: дом. ....  
роб. ....  
моб. ....  
E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис: \_\_\_\_\_



# EMA PLUG

## Перший в Україні\* рекомбінантний тромбопоетин людини

**ЕМАПЛАГ** сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів шляхом стимуляції дозрівання мегакаріоцитів

**ЕМАПЛАГ** забезпечує ріст кількості тромбоцитів у крові на 4-5 день після першого введення із досягненням їх піку на 12-13 день<sup>1,2,3</sup>

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



Дізнайтеся більше на  
сайті [emaplug.com.ua](http://emaplug.com.ua)

ЕМАПЛАГ®: скорочена інструкція для медичного застосування

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 паці. 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/>

Література:

1. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245931>
2. Kuter D. J. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies: <http://www.bloodjournal.org/content/100/10/3457?sso-checked=true>
3. Kuter D. J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821332>





Xia Zhen, Chen Yu, Du Xin, Zhang Mei, Chen Zhizhe, Bai Qingxian, Mao Ping, Chen Jie, Zhu Xiongpeng, Chen Jieping, Liu Ting, Feng Ying, Shen Zhixiang

# Рекомбінантний людський тромбopoетин у лікуванні тромбоцитопенії після хіміотерапії у пацієнтів з гострим лейкозом

**У пацієнтів з гострим лейкозом після хіміотерапії (ХТ) часто розвивається тяжка тромбоцитопенія, якій складно запобігти і яка важко піддається лікуванню. Тривалий час стандартним методом терапії при цьому ускладненні залишалося переливання тромбоцитарної маси, проте короткий термін зберігання тромбоцитів і тяжкі посттрансфузійні реакції обмежують його застосування у клінічній практиці. Рекомбінантний людський тромбopoетин (рлТПО; Емаплаг) використовується переважно для лікування тромбоцитопенії, яка розвивається внаслідок протипухлинної ХТ. У представленому дослідженні, яке проводилося у Китаї, вивчали клінічну ефективність і безпеку рлТПО при тромбоцитопенії після ХТ у пацієнтів з гострим лейкозом.**

## Методи

До участі залучали пацієнтів з гострим лейкозом, підтвердженим шляхом цитологічного дослідження кісткового мозку, проточної цитометрії та цитогенетичного аналізу, і тромбоцитопенією після ХТ  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ . Інші критерії включення: вік від 18 до 75 років; нормальна функція нирок і печінки (рівень азоту сечовини сироватки крові, креатиніну й трансаміназ  $\leq 1,5$  раза від верхньої межі норми); задовільна функція серця та легенів; відсутність в анамнезі психіатричних захворювань, тромбозу та тяжкої алергії на лікарські препарати; функціональний статус ECOG  $\leq 2$ . Вагітність і грудне вигодовування були критеріями виключення. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Індукційну ХТ проводили переважно за схемами DA (даунорубіцин, цитарабін) та VDP (вінкристин, даунорубіцин, преднізолон). До початку ХТ пацієнти пройшли стандартне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз калу, коагулограма, ниркові й печінкові проби, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіограма і т.д.). Упродовж і після ХТ пацієнтам здійснювали загальний аналіз крові кожного другого дня (або щодня, якщо рівень тромбоцитів становив  $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ ). У пацієнтів реєстрували будь-які нові симптоми та небажані реакції, за необхідності призначали додаткові дослідження.

Через 72 год після завершення ХТ пацієнти основної групи отримували рлТПО підшкірно в дозі 300 МО/кг маси тіла 1 раз на день протягом 14 днів. Якщо рівень тромбоцитів  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  утримувався протягом 2 днів або досягав  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , лікування рлТПО припиняли. Пацієнтам контрольної групи рлТПО не вводили. У разі зниження рівня тромбоцитів  $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$  пацієнтам обох груп призначали переливання тромбоцитарної маси.

Для оцінювання ефективності рлТПО визначали такі показники: мінімальний рівень тромбоцитів після ХТ; рівень тромбоцитів на 4, 8, 12, 16, 20 та 24-й день після ХТ; тривалість утримання рівня тромбоцитів  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$  і  $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$ ; частоту побічних реакцій і потребу у трансфузії тромбоконцентрату.

Для статистичної обробки даних використовували програмне забезпечення SPSS; достовірність різниці між групами оцінювали за допомогою t-тесту.

## Результати

Основна група складалася з 91 пацієнта (середній вік 42 роки, від 19 до 67 років; 54 чоловіків і 37 жінок; 63 – з гострим нелімфоцитарним лейкозом, 28 – з гострим лімфоцитарним лейкозом). До контрольної групи увійшли 30 пацієнтів (середній вік 47 років, від 19 до 69 років; 17 чоловіків і 13 жінок; 12 – з гострим

нелімфоцитарним лейкозом і 16 – з гострим лімфоцитарним лейкозом). За початковими клініко-демографічними показниками групи були добре збалансованими.

Після ХТ мінімальний рівень тромбоцитів у хворих основної групи становив  $9,9 \times 10^9/\text{л}$ , контрольної –  $8,77 \times 10^9/\text{л}$  без статистичної різниці між групами ( $p > 0,05$ ).

На 4-й день після ХТ рівень тромбоцитів між групами також не відрізнявся. На 8, 12 і 16-й день рівень тромбоцитів у пацієнтів основної групи був значно вищим порівняно з таким контрольної (рис.). Період після ХТ, протягом якого рівень тромбоцитів утримувався  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ , у хворих основної групи був у середньому на 3 дні коротшим порівняно з таким у контрольній групі, а період утримання рівня тромбоцитів  $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$  – на 4 дні коротшим. Різниця між групами була статистично значимою (табл.).

У пацієнтів основної групи було зареєстровано 8 випадків небажаних реакцій: 3 випадки лихоманки 1-2 ступеня, 2 випадки загальної слабкості 2 ступеня і 3 випадки сонливості у денний час. Ці небажані події ефективно контролювалися шляхом проведення симптоматичної терапії. Переливання тромбоцитарної маси потребувала мала кількість пацієнтів обох груп.

## Обговорення

Під час проведення ХТ з приводу гострого лейкозу внаслідок супресії кісткового мозку часто розвивається помірна або тяжка тромбоцитопенія, яка є причиною кровотеч та однією з важливих причин ранньої смерті таких хворих [1, 2]. Протягом багатьох

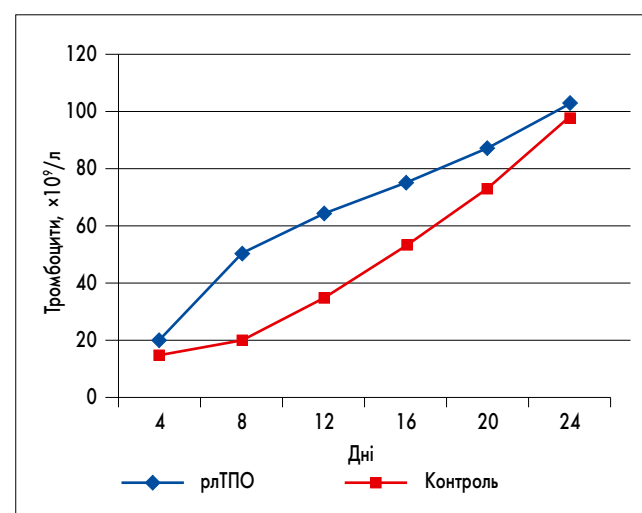


Рис. Динаміка рівня тромбоцитів після ХТ у пацієнтів з гострим лейкозом

Таблиця. Відновлення рівня тромбоцитів після ХТ у пацієнтів з гострим лейкозом

Група	Пацієнти, n	Тривалість утримання рівня тромбоцитів $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ після ХТ, днів	Час до відновлення рівня тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ , днів
рлТПО	91	6,40±4,02	9,46±4,39
Контроль	30	9,48±3,01	13,24±3,11
P		<0,01	<0,01

десятиліть переливання тромбоконцентрату залишалося стандартним підходом до лікування тяжкої тромбоцитопенії. Проте висока вартість та ускладнення, асоційовані з цією процедурою, потребували розроблення нових методів терапії [3].

Тромбopoетин (ТПО) – це ендogenousний цитокін, який продукується переважно в печінці, нирках і кістковому мозку і шляхом зв'язування з рецепторами c-mpl регулює диференціацію та розвиток мегакаріоцитів [4]. Сироваткові рівні ТПО регулюються кількістю мегакаріоцитів у кістковому мозку та селезінці, а також кількістю тромбоцитів у системному кровообігу. Зі зниженням рівня тромбоцитів сироватковий рівень ТПО поступово підвищується за механізмом негативного зворотного зв'язку.

У пацієнтів, які отримують протипухлинну цитотоксичну терапію, рлТПО може скорочувати тривалість тромбоцитопенії та прискорювати нормалізацію рівня тромбоцитів [5, 6]. Отже, застосування рлТПО протягом періоду супресії кісткового мозку дозволяє уникнути потреби в переливанні тромбоконцентрату і має велике клінічне значення, оскільки зменшує частоту кровотеч і сприяє збільшенню виживаності пацієнтів у найближчий період.

У проведеному дослідженні рлТПО призначали 91 пацієнту з гострим лейкозом і тромбоцитопенією після ХТ. За мінімальним рівнем тромбоцитів після ХТ групи не відрізнялися. Порівняно з контролем у групі рлТПО значно скорочувалася тривалість тромбоцитопенії і прискорювалося відновлення рівня тромбоцитів. У середньому тривалість утримання рівня тромбоцитів  $\leq 30$  та  $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$  при застосуванні рлТПО зменшувалася на 3 і 4 дні відповідно.

Динаміка рівня тромбоцитів свідчить, що ефект рлТПО проявляється через певний час. Так, з 1-го по 4-й день після введення рлТПО рівень тромбоцитів був подібним до такого у контрольній групі. З 5-го і до 20-го дня рівень тромбоцитів у пацієнтів основної групи був значно вищим порівняно з контрольною. Відомо, що ТПО діє переважно на клітини-попередники мегакаріоцитів, проте не може прискорити продукцію тромбоцитів зрілими мегакаріоцитами. Від формування мегакаріоцита до вивільнення тромбоцитів минає 5-8 днів, отже, протягом цього часу від початку введення рлТПО може знадобитися трансфузія тромбоцитарної маси для профілактики розвитку кровотеч.

Небажані реакції у групі пацієнтів, яким вводили рлТПО, розвивалися рідко, мали легкий характер і ефективно контролювалися симптоматичною терапією, що підтверджує сприятливий профіль безпеки препарату.

Таким чином, у пацієнтів з гострим лейкозом і ХТ-індукованою тромбоцитопенією рлТПО (Емаплаг) добре переноситься і значно прискорює відновлення рівня тромбоцитів.

## Література

- Estey E. Reducing mortality associated with immediate treatment complications of adult leukemias. *Semin Hematol.* 2001; 38: 32-37.
- Stallfelt A.M. A «good death» needs to be discussed. A study of patients with acute myeloid leukemia demonstrates the value of palliative care. *Lakartidningen.* 2003; 100: 4072-4077.
- Song Linan, Liu Wei. The progress of treatment in thrombocytopenia after chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2007; 15: 281-283.
- Kaushansky K., Lok S., Holly R.D. et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature.* 1994; 369: 568-571.
- Vadhan-Raj S., Verschraegen C.F., Bueso-Ramos C. et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 364-368.
- Vadhan-Raj S. Recombinant human thrombopoietin in myelosuppressive chemotherapy. *Oncology.* 2001; 15 (7 Suppl 8): 35-38.

Xia Zhen, Chen Yu, Du Xin, et al. Treatment of Recombinant Human Thrombopoietin in Thrombocytopenia after Chemotherapy of Acute Leukemia. *Chin J Hematol.* 2009.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

# Трудный диагноз: бронхиолоальвеолярный рак в практике пульмонолога

Несмотря на широкое распространение высокоинформативных визуализирующих методов обследования пациентов, таких как компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, возможность проведения в крупных клиниках биопсийного исследования, диссеминированные процессы в легких по-прежнему относятся к категории трудных диагнозов. Само понятие «легочная диссеминация» предполагает достаточно широкий круг нозологических форм, при этом наличие неспецифических клинических проявлений, отсутствие длительной истории заболевания вызывают дополнительные трудности в постановке правильного диагноза.

Представляем вниманию наших читателей клинический случай из пульмонологической практики с летальным исходом пациентки Т., 59 лет, которая наблюдалась в течение 10 мес (с января по октябрь 2014 г.) и находилась на стационарном лечении в отделении пульмонологии (4 госпитализации) Областной клинической больницы (ОКБ) г. Саратова.

## Клинический случай 1-я госпитализация

В мае 2014 г. пациентка Т., 59 лет, поступила в отделение пульмонологии ОКБ г. Саратова с жалобами на одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, периодический средней интенсивности продуктивный кашель с отделением светлой мокроты, ощущение неполноты вдоха и скованности в грудной клетке, похудание на 8 кг.

Из анамнеза: в первой половине января 2014 г. появилась сухой кашель, по поводу которого обратилась к терапевту по месту жительства, рекомендован прием грудного сбора в течение 2-3 нед. Несмотря на лечение, кашель сохранялся, стал более интенсивным, появилась мокрота белого цвета. 25 февраля 2014 г. пациентка отметила повышение температуры тела до 39,7 °С. Была госпитализирована в городскую клиническую больницу (ГКБ) № 2 г. Энгельса с диагнозом «двухсторонняя полисегментарная пневмония» (рентгенография органов грудной клетки (ОГК) представлена на рис. 1А).

Во время стационарного лечения пациентка Т. получила антибактериальную терапию, при этом для нормализации температуры тела потребовалась смена нескольких препаратов (амоксиклав + азитромицин, затем левофлоксацин, затем ванкомицин), продуктивный кашель с отделением мокроты белого цвета сохранялся, стала отмечать одышку при физической нагрузке. По данным КТ ОГК от 13.03.2014 (рис. 2А) – КТ-признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии. Отмечается незначительная положительная динамика в виде уменьшения объема инфильтрации. При контрольном исследовании (КТ), проведенном в мае 2014 г. (рис. 2Б), выявлены признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии, увеличение объема инфильтрации, множество центрибулярных очагов легочной ткани. У пациентки сохраняется постоянный достаточно интенсивный кашель, в связи с чем для уточнения диагноза она была направлена в ОКБ г. Саратова. Получила консультацию фтизиатра – данных о наличии туберкулеза нет.

Анамнез жизни без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, беременностей – 4, роды – 1, аборты – 3, менопауза с 48 лет. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, эпидемический паротит. В декабре 2013 г. была выполнена эндоскопическая холецистэктомия. Инфекционный гепатит, венерические заболевания, туберкулез, аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузий не было, вредные привычки отрицает. Аллергию на лекарства не отмечает. В течение последних 8-10 лет наблюдается артериальная гипертензия, максимальный уровень АД достигал 160/100 мм рт. ст. Постоянно получала Лозап Н 50 мг 1 р/сут, на фоне приема которого АД поддерживается в нормативном диапазоне.

Из данных объективного осмотра приводим наиболее значимые: рост – 172 см, масса тела – 65 кг. ИМТ=22. Температура тела – 36,6 °С. При поступлении в отделение общее состояние пациентки – средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы розовые, множественные участки гиперпигментации («веснушки») по всему телу, нормальной влажности. Рубцы размером 2 см в верхних отделах живота после эндоскопической холецистэктомии. Тургор кожи: нормальный. Слизистые оболочки: цианотичные. SaO<sub>2</sub> 98% без оксигенотерапии. Подкожная клетчатка: развита нормально, равномерно.

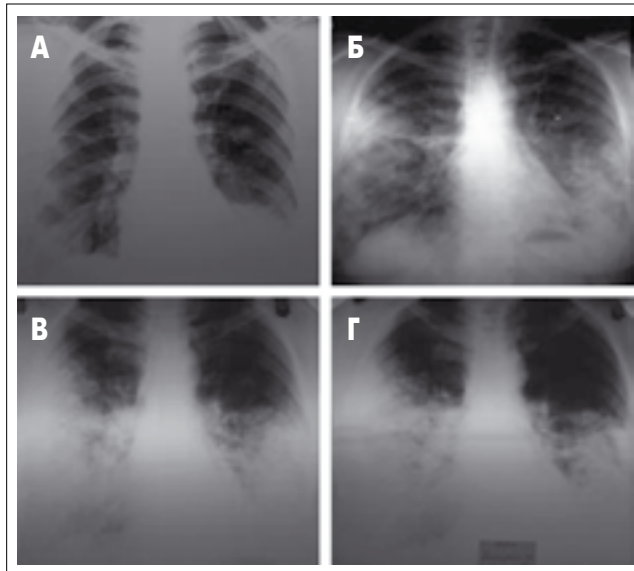


Рис. 1. Динамика рентгенологических изменений у пациентки Т. А – рентгенограмма ОГК от 25.02.2014, Б – рентгенограмма ОГК от 09.07.2014, В – рентгенограмма ОГК от 19.09.2014, Г – рентгенограмма ОГК от 29.09.2014

Лимфатические узлы: не пальпируются. Отеков нет. Органы дыхания: форма грудной клетки – гиперстенческая. Правосторонний кифосколиоз. Надключичные ямки сглажены. Участие обеих половин грудной клетки в акте дыхания синхронное. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. Дыхание – нормальное, через нос. Одышка смешанного характера, временная – при обычной физической нагрузке. Голосовое дрожание – обычное по всем полям легких. При сравнительной перкуссии по всем легочным полям легочный звук, притупление в нижних отделах легких с двух сторон. Активная подвижность легочного края по 3 см. Аускультация: дыхание – жесткое по всем легочным полям, вдох равен выдоху, сухие жужжащие хрипы в межлопаточном пространстве в обе фазы дыхания. «Базальная» крепитация ниже VII-VIII ребра с обеих сторон, в том числе и по передней поверхности грудной клетки. Шума трения плевры нет. Органы кровообращения: сердечный горб отсутствует. Верхушечный толчок не пальпируется. Расширения вен, артерий в области шеи, грудной клетки, видимой пульсации артерий, вен нет. Перкуссия границ сердца: правая – по правому краю грудины; верхняя – III межреберье; левая – по левой срединно-ключичной линии в V межреберье. Сосудистый пучок – 6 см. Аускультация: деятельность сердца ритмичная, тоны сердца ослабленные, I тон на верхушке громче II тона. Пульс – 78 уд./мин, одинаковый на обеих руках, ритмичный. Артериальная стенка – упругая. АД – 130/80 мм рт. ст. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Пульс на артериях нижних конечностей сниженный. По остальным органам без особенностей. Физиологические отправления – в норме.

Несмотря на анамнестические данные о наличии внебольничной пневмонии, подтвержденной инструментальными методами диагностики, последовательную смену ряда антибактериальных препаратов в соответствии со стандартами терапии данной нозологии, ухудшение состояния пациентки, которое проявилось преувеличением признаков дыхательной недостаточности (одышка при обычной физической нагрузке), сохранение объективных признаков поражения легочной ткани (крепитация над обоими легкими), а также данные инструментального обследования (при КТ ОГК – увеличение объема поражения легких, картина очаговых изменений) вызвали сомнения в правильности диагноза и заставили продолжить диагностический поиск.

С учетом отсутствия на тот момент морфологической верификации поражения легких пациентке был выставлен предварительный диагноз.

Основной: диссеминированный процесс в легких неясной этиологии.

Сопутствующий: артериальная гипертензия II степени, риск III.

Осложнения: дыхательная недостаточность II степени.

Приводим наиболее значимые результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, полученные при данной госпитализации.

Общий анализ крови: лейкоциты –  $12,11 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $4,68 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 145 г/л, СОЭ – 14 мм/ч. Лейкоформула: нейтрофилы – 62,3%, лимфоциты – 26,6%, моноциты – 8,8%, базофилы – 0,2%, эозинофилы – 2,1%. Тромбоциты –  $262 \times 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: фибриноген – 5,2 г/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, С-реактивный белок – отрицательный, холестерин – 4,8 ммоль/л, кальций общий – 2,1 ммоль/л, общий белок – 68 г/л, альбумин – 43 г/л, мочевины – 6,8 ммоль/л, креатинин – 83,7 мкмоль/л, билирубин общий – 13 мкмоль/л, АСТ – 22,0 ЕД/л, АЛТ – 16,0 ЕД/л, неорганический фосфор – 1,4 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачная, удельный вес – 1012, рН – кислая, белок, глюкоза – отрицательный, лейкоциты – 10-12 в поле зрения (п/з), эритроциты – 2-4 в п/з, эпителий – плоский, незначительное количество.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 3100 в 1 мл (норма 1-2000), эритроциты – 500 в 1 мл (норма 1-1000), цилиндры – отсутствуют.

Микрореакция преципитации (МРП) + иммуноферментный анализ (ИФА) на Lues – реакция отрицательная, ИФА на ВИЧ – реакция отрицательная. ИФА на гепатиты: В, С – результаты отрицательные.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 86 уд./мин. Срединное положение ЭОС.

Анализ мокроты: объем 2 мл, вязкая, слизистая; лейкоциты – 20-30 в п/з, эритроциты – единичные в п/з, макрофаги – до 10 в п/з. Мокрота на МБТ (дважды) – отрицательная.

Спирография: нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) по смешанному типу: умеренная рестрикция, тяжелая обструкция. Проба с бронхолитиком – отрицательная.

В ходе данной госпитализации стояла основная цель – морфологическая верификация диагноза. Для этого используют цитологический метод. Однако из-за опасений по поводу процедуры забора материала пациентка отказалась от ее проведения в условиях ОКБ, при этом ей было рекомендовано выполнить данное исследование в плановом порядке по месту жительства (г. Энгельс). Активная терапия пациентке не назначалась из-за отсутствия точных данных о патологическом процессе, при этом не удалось достичь и положительной динамики в коррекции одышки. Пациентка получала симптоматическое лечение бронходилататорами в связи с наличием бронхообструктивных проявлений (Беродуал по 1 ингаляции 2-3 р/день). Также у больной была выявлена бессимптомная, минимально выраженная лейкоцитурия, которая была расценена как обострение хронического цистита (назначен ципрофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 р/день в течение 7-10 дней с последующим контролем ОАМ на амбулаторном этапе).

25 июня 2014 г. в торакальном отделении ГКБ № 2 г. Энгельса под общим обезболиванием пациентке Т. была выполнена биопсия левого легкого. Заключение по морфологической верификации: отечно-десквамативный вариант фиброзирующего альвеолита.

## 2-я госпитализация

8 июля 2014 г. пациентка была повторно госпитализирована в пульмонологическое отделение ОКБ г. Саратова. На момент поступления в стационар больная в течение последних двух недель отмечала нарастание одышки при физической нагрузке, продуктивный кашель, преимущественно в ночные часы, с отделением 30-50 мл светлой мокроты. Аускультативно – распространенная крепитация над обоими легкими. SaO<sub>2</sub> снижена до 90%. Приводим некоторые данные исследований при этой госпитализации.

Общий анализ крови: лейкоциты –  $20,06 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $4,58 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 139 г/л, СОЭ – 25 мм/ч. Лейкоформула: нейтрофилы – 71,5%, лимфоциты – 20,3%, моноциты – 8,2%, базофилы – 0%, эозинофилы – 0%. Тромбоциты –  $336 \times 10^9$ /л.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачная, удельный вес – 1025, рН – кислая, белок, глюкоза – отрицательный, лейкоциты – до 5 в п/з, эритроциты – 3 в п/з, эпителий – плоский, незначительное количество.

Спирография: нарушение ФВД по смешанному типу. Умеренная рестрикция, тяжелая обструкция. Проба с бронхолитиком – отрицательная.

Рентгенография ОГК от 09.07.2014 (рис. 1Б): отмечается неблагоприятная динамика по сравнению с рентгенограммой ОГК от 25.02.2014. Увеличилась распространенность пораженных легочных элементов – поражение паренхимы и интерстициальной ткани в нижних долях, средней доле и языковых сегментах с обеих сторон. Заключение: Воспалительный процесс в интерстиции и паренхиме легких с учетом прогрессирующего характера можно объяснить идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

В стационаре пациентка провела 10 суток. С учетом морфологической верификации патологического процесса в легких диагноз был уточнен:

Основной: идиопатическая интерстициальная пневмония (морфологический вариант – десквамативная пневмония), хроническое течение, активность I степени. Состояние после торакотомии с биопсией левого легкого от 25.06.2014. Хроническое легочное сердце, компенсация. Легочная гипертензия II степени.

Сопутствующий: артериальная гипертензия II степени, риск III. Хронический цистит.

Осложнения: дыхательная недостаточность II степени.

В ходе дополнительного обследования с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентки выявлены признаки хронического легочного сердца (систолическое давление в легочной артерии – 51 мм рт. ст., толщина передней стенки правого желудочка – 0,62 см). Декомпенсации кровообращения по большому кругу не выявлено.

Впервые пациентке проведена пульс-терапия преднизолоном 510 мг № 3, назначена постоянная базисная терапия преднизолоном 30 мг/сут, проводилась оксигенотерапия. Остальные назначения (антигипертензивная терапия, беродуал) – по прежней схеме. В плане коррекции ulcerогенного эффекта ГКС добавлены блокаторы протонной помпы (омепразол 20 мг/сут). На фоне лечения в стационаре наметилась тенденция к стабилизации состояния пациентки: отмечалось уменьшение выраженности дыхательной недостаточности, нарастание  $\text{SaO}_2$ , урежение кашля. Распространенная крепитация в легких аускультативно сохранялась. Была рекомендована госпитализация в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей через 1,5-2 месяца.

### 3-я госпитализация

28 августа 2014 г. пациентка была госпитализирована в ОКБ г. Саратова в третий раз. На момент поступления в стационар состояние тяжелое. Сон нарушен из-за кашля.  $\text{SaO}_2$  – 90-93%. ЧДД – 27 в минуту, цианоз носогубного треугольника. Аускультативно – дыхание жесткое по всем легочным полям, вдох равен выдоху, двухсторонняя крепитация по передней поверхности грудной клетки ниже IV ребра, по задней поверхности – по всем легочным полям.

При КТ ОГК от 29.08.2014 (рис. 2В) в легких с двух сторон определяются очаги размером 2-6 мм, участки уплотнения легочной ткани различной степени выраженности: по типу матового стекла и альвеолярной инфильтрации (изменения наиболее выражены в средних и нижних отделах легких), на фоне которых определяются просветы бронхов. Также определяются выраженные ретикулярные изменения за счет утолщения внутридолькового интерстиция. Просвет трахеи и главных бронхов сохранен. Органы средостения структурны, не смещены. Жидкости в плевральной полости не выявлено с обеих сторон. Определяются паратрахеальные, аортопульмональные лимфатические узлы размером до 8 мм. Костные структуры на уровне исследования без признаков деструкции. Надпочечники не изменены. Заключение: очагово-интерстициальное поражение легочной ткани. При сравнении с КТ-исследованием от 20.05.2014 отмечается отрицательная динамика за счет увеличения выраженности и распространенности интерстициальных изменений.

Во время стационарного лечения больная получила еще один курс пульс-терапии, на фоне которой отмечается некоторое улучшение состояния пациентки. Однако при обследовании вследствие длительного приема ГКС отмечается повышение уровня гликемии (9,2 ммоль/л), исследован гликемический профиль. После консультации эндокринолога поставлен диагноз – сахарный диабет, специфический тип, впервые выявленный, целевой уровень  $\text{HbA1c} < 7\%$ .

В целом диагноз остается прежним.

Основной: идиопатическая интерстициальная пневмония (морфологический вариант – десквамативная пневмония), хроническое течение, активность II степени. Состояние после торакотомии с биопсией левого

легкого от 25.06.2014. Хроническое легочное сердце, компенсация. Легочная гипертензия II степени.

Сопутствующий: артериальная гипертензия II степени, риск III.

Осложнения: дыхательная недостаточность II степени. Сахарный диабет, специфический тип, впервые выявленный, целевой уровень  $\text{HbA1c} < 7\%$ .

На этапе стационарного лечения была уточнена степень активности заболевания, проведена повторная пульс-терапия (медопред 510 мг № 3), продолжена базисная противовоспалительная терапия (преднизолон 30 мг/сут), на амбулаторный этап в схему лечения добавлены цитостатики (азатиоприн 50 мг по 1 таблетке в 9.00 после еды на протяжении 2 нед, затем по 1 таблетке 2р/день после завтрака и ужина длительно). Кроме этого, в стационаре у пациентки впервые выявлен сахарный диабет, на момент проведения пульс-терапии получала ИППД 4 ЕД в 8.30 и 2 ЕД в 17.30. На амбулаторный этап назначена пероральная сахароснижающая терапия (гликлазид МВ (диабетон МВ) 30 мг по 1 таблетке в 8.30 за 10 мин до завтрака). На фоне лечения отмечается уменьшение выраженности дыхательной недостаточности, увеличение сатурации, урежение кашля. Состояние больной средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Выписывается с улучшением. Рекомендована госпитализация через 1 месяц.

### 4-я госпитализация

19 сентября 2014 г. пациентка поступила в отделение пульмонологии ОКБ г. Саратова в четвертый раз в связи с прогрессирующим ухудшением состояния. Одышка смешанного характера беспокоит в покое, усиливается при небольшой физической нагрузке, кашель с отделением светлой мокроты в умеренном количестве, в том числе в ночные часы, ощущения неполноты вдоха и скованности в грудной клетке, похудание в течение 3 недель на 4 кг. Известно, что спустя 5 дней после выписки из стационара при предыдущей госпитализации отмечалось увеличение выраженности проявлений дыхательной недостаточности: ЧДД – до 30 в минуту ( $\text{SaO}_2$  – 83-85% без оксигенотерапии, 90% – при оксигенотерапии), нарастание продуктивного кашля, повышение температуры тела до 37,5 °C. Пациентка находилась 8 суток на стационарном лечении по месту жительства (ГКБ № 2 г. Энгельс). В мокроте была обнаружена *Klebsiella pneumoniae*  $10^4$  КОЕ/мл, клеточный состав – нейтрофилы 83%. Больной была проведена терапия – цефтазидим 4 г/сут в/в, которая имела положительный эффект. Тем не менее при поступлении в ОКБ состояние пациентки было расценено как тяжелое, что обусловлено дыхательной недостаточностью. Активность ограничена вследствие одышки. Кожа и слизистые оболочки цианотичные.  $\text{SaO}_2$  – 83-85% без оксигенотерапии в покое. ЧДД – 28-30 в минуту. Одышка смешанного характера временная при минимальной физической нагрузке. Голосовое дрожание: обычное по всем полям легких. Перкуторно: по всем легочным полям легочный звук, притупление в нижних отделах с двух сторон. Активная подвижность легочного края: по 3 см. Аускультация: дыхание жесткое по всем легочным полям, вдох равен выдоху, сухие жужжащие хрипы на выдохе, рассеянные. Крепитация: двухсторонняя крепитация по передней поверхности грудной клетки ниже II ребра и по задней поверхности грудной клетки – по всем полям. От продолжения иммуносупрессивной терапии было решено воздержаться. Состояние больной оставалось тяжелым, стабильным, сохранялся кашель с выделением умеренного количества белой пенистой мокроты, одышка была на прежнем уровне.

Состоянием на 23.09.2014 отмечается повышение температуры тела до 37,5 °C, мокрота приобретает желтоватый оттенок. В схему лечения был добавлен Цефограм (цефтриаксон) 4 г/сут в/в. На фоне антибактериальной терапии температура тела нормализовалась в те же сутки, антибактериальная терапия продолжена до 28.09.2014. На фоне лечения  $\text{SaO}_2$  сохранялась до 90% на фоне оксигенотерапии. Однако 29.09.2014 температура тела вновь повысилась до 39,0 °C. В схему терапии повторно включены Медаксон (цефтриаксон) 4 г/сут + метролакср (метронидазол) в/в 500 мг 3 р/сут. Вечером 30.09.2014 отмечалось нарастание одышки, лихорадка – до 39,7 °C, тахипноэ (до 34/мин), вводились антипиретики. Резкое ухудшение состояния 01.10.2014 в 7.40 – больную беспокоила выраженная одышка в покое, отмечалось снижение  $\text{SaO}_2$  до 78%. В связи с развитием острой дыхательной недостаточности пациентка была переведена в отделение реанимации в крайне тяжелом состоянии, где зафиксирована асистолия, начаты ИВЛ, непрямой массаж сердца. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин – без эффекта. В 9.15 констатирована смерть больной.

Приводим данные лабораторно-инструментального обследования пациентки при последней госпитализации:

Общий анализ крови от 19.09.2014: лейкоциты –  $19 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,78 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин –

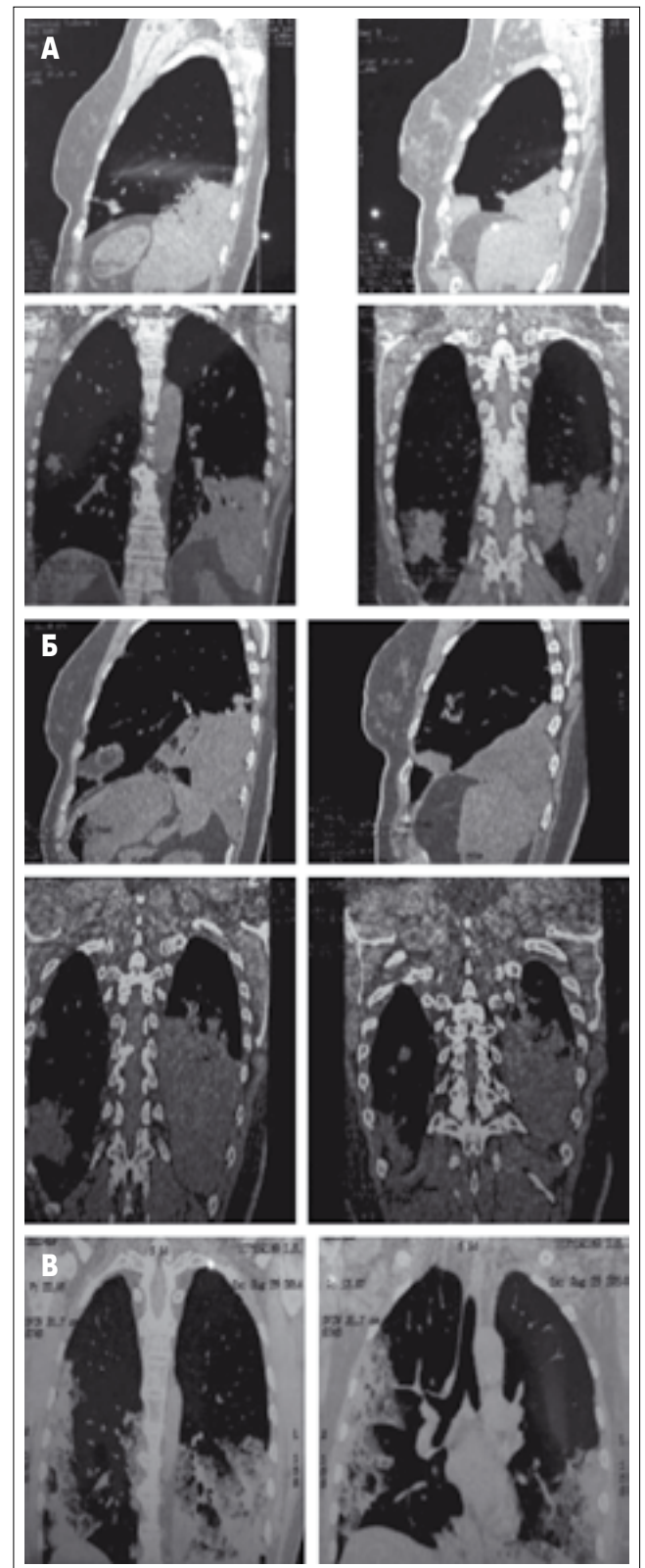


Рис. 2. Динамика изменений в легких по данным КТ пациентки Т. А – КТ от 13.03.2014, Б – КТ от 20.05.2014, В – КТ от 29.08.2014

151 г/л, СОЭ – 5 мм/ч. Лейкоформула: палочкоядерные – 12%, сегментоядерные – 71%, лимфоциты – 13%, моноциты – 4%, тромбоциты –  $321 \times 10^9/\text{л}$ .

Общий анализ крови от 29.09.2014: лейкоциты –  $26,7 \times 10^9/\text{л}$ . Эритроциты –  $4,58 \times 10^{12}/\text{л}$ . Гемоглобин – 144 г/л, СОЭ – 34 мм/час. Лейкоформула: палочкоядерные – 9%, сегментоядерные – 75%, лимфоциты – 10%, моноциты – 5%, эозинофилы – 1%, тромбоциты –  $290 \times 10^9/\text{л}$ .

ЭКГ: синусовый ритм, тахикардия – 120 уд./мин, вертикальное положение ЭОС.

Анализ мочи (общий, проба Нечипоренко, суточная протеинурия) – без патологии.

Биохимические анализы крови (в динамике) без патологии. Приводим один из последних результатов анализа от 29.09.2014: холестерин – 4,4 ммоль/л, общий белок – 68 г/л, альбумин – 40 г/л, мочевины – 5 ммоль/л, креатинин – 78 мкмоль/л, билирубин общий – 19,7 мкмоль/л, АСТ – 15 ЕД/л, АЛТ – 17 ЕД/л.

Общий анализ мокроты от 22.09.2014: беловатая, слизистая, вязкая, лейкоциты – до 20, эпителий – небольшое количество, эритроциты – 1-2. Цитограмма гранулоцитарного выпота: нейтрофилы – 83%, макрофаги – 6%, лимфоциты – 11%.

Бактериологическое исследование мокроты от 26.09.2014: *Klebsiella pneumoniae*  $10^4$  КОЕ/мл. Чувствительная к цефоперазону/сульбактаму, имипенему, амоксициллину/клавулановой кислоте, ципрофлоксацину, гентамицину; устойчивая к триметоприму/сульфометоксазолу, цефтазидиму.

Результаты исследования мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) от 22.09.2014, 23.09.2014, 24.09.2014 – отрицательные.

Продолжение на стр. 36.

## Трудный диагноз: бронхиолоальвеолярный рак в практике пульмонолога

Продолжение. Начало на стр. 34.

Спирография + проба с бронхолитиком от 22.09.2014. Заключение: нарушение ФВД по смешанному типу: резкая рестрикция и тяжелая обструкция. Проба с бронхолитиком: реакция положительная. Прирост показателя ОФВ<sub>1</sub> составляет 27% от исходного значения.

Рентгенография ОГК от 19.09.2014 (рис. 1В): с обеих сторон в средних и нижних отделах затемнение легочной ткани. Мелкие участки затемнения с нечеткими контурами по периферии сливаются между собой. Легочный рисунок деформирован, прослеживается по всем полям. Корни уплотнены, расширены. Синусы свободны. Сердце в норме, сосудистое полнокрое в прикорневых отделах.

Обзорная рентгенограмма ОГК + левый бок от 29.09.2014 (рис. 1Г): в обоих легочных полях от II ребра до диафрагмы определяются массивные очагово-инфильтративные затенения, набирающие интенсивность в базальных сегментах. Наружные контуры корней, диафрагмы-разметы дифференцируются с трудом, плевральные синусы не определяются. Органы средостения сохраняют обычную конфигурацию. Заключение: фиброзирующий альвеолит, десквамативная форма (альвеолярные изменения), фаза инфильтрации.

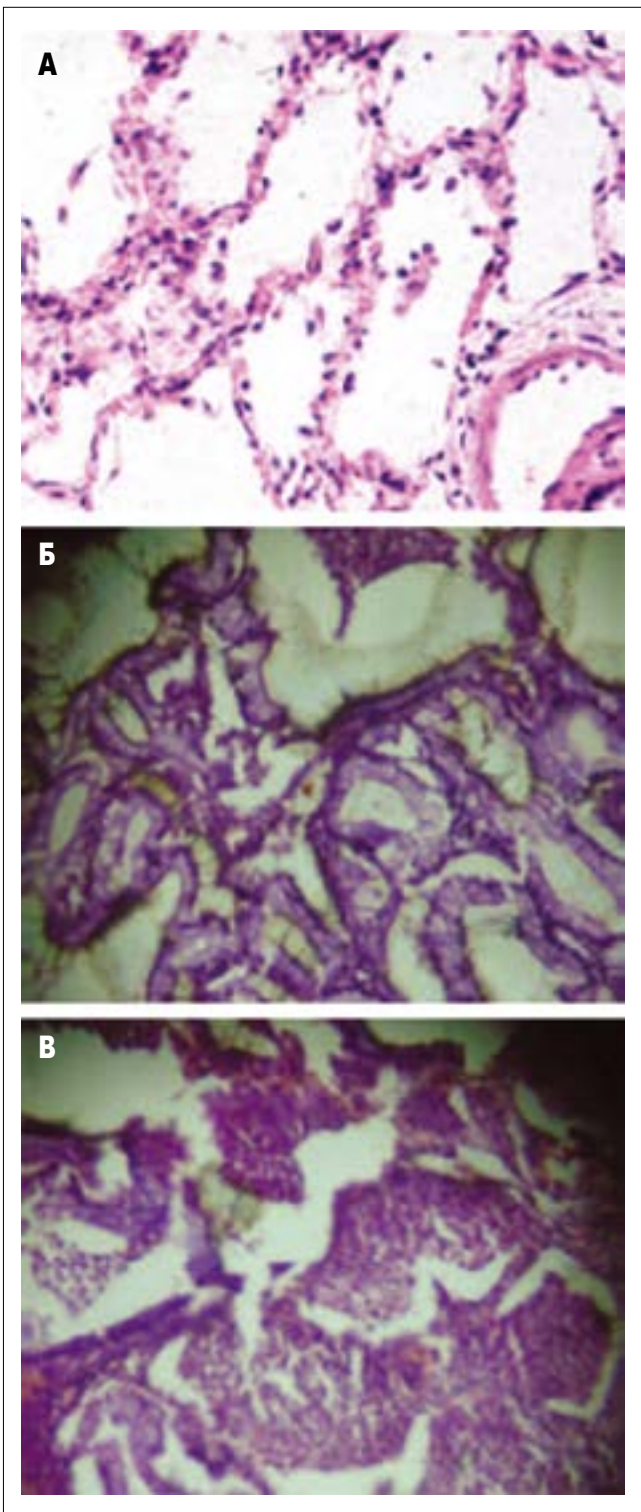


Рис. 3. Микропрепарат ткани легких. А – в норме; Б, В – результаты аутопсии пациентки Т.; Б – микропрепарат ткани легких, в котором видно замещение альвеолоцитов атипичным железистым эпителием (аденокарцинома); В – параканкротическая пневмония. Вокруг ракового роста – лейкоцитарная инфильтрация с абсцедированием

ЭхоКГ от 25.09.2014. Заключение: легкие неспецифические дегенеративные изменения стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Небольшое расширение полости правого предсердия. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка в пределах нормы. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по релаксационному типу. Небольшая регургитация митрального клапана от небольшой до умеренной, трикуспидального клапана (ближе к умеренной). Легочная гипертензия I степени. Декомпенсации кровообращения по большому кругу не выявлено.

Тест на ВИЧ от 30.09.2014 – результат отрицательный. Труп пациентки Т., 60 лет, был направлен на патологоанатомическое вскрытие с диагнозом:

Основной: идиопатическая интерстициальная пневмония (морфологический вариант – десквамативная пневмония), хроническое течение, III степени. Торакотомия с биопсией левого легкого от 25.06.2014. Хроническое легочное сердце, декомпенсация. Легочная гипертензия I степени.

Сопутствующий: артериальная гипертензия II степени, риск III.

Осложнения: острая дыхательная недостаточность от 01.10.2014. Дыхательная недостаточность III степени. НПА (ФК IV). Сахарный диабет на фоне приема глюкокортикостероидов, впервые выявленный в августе 2014 г. Отек вещества головного мозга. Лечебные мероприятия: искусственная вентиляция легких, электрическая дефибриляция сердца.

Из протокола патологоанатомического исследования приводим данные, имеющие отношение к диагнозу. Макроскопически (органы дыхания): в плевральных полостях свободной жидкости не содержится. Листки плевры гладкие, блестящие. Легкие полностью занимают грудную полость, на ощупь плотной консистенции, бугристые. На разрезе ткань легких серого цвета, печеночной плотности во всех отделах. С поверхности разреза выделяется большое количество прозрачной слизи. Слева в нижней доле полость диаметром 3 см с зеленой вязкой жидкостью. В просвете трахеи, бронхов прозрачная, вязкая слизь. Слизистая оболочка трахеи и бронхов бледная, гладкая. Микроскопически: в легких разрастание высокодифференцированного бронхиолоальвеолярного рака муцинопродуцирующей формы, вокруг ракового роста лейкоцитарная инфильтрация с абсцедированием (рис. 3).

Патологоанатомический диагноз:

Основной: бронхиолоальвеолярный рак, муцинозно-продуцирующая форма с тотальным поражением правого и левого легкого. Параканкротическая абсцедирующая пневмония. Операция торакоцентез с биопсией левого легкого 25.06.2014.

Фон: сахарный диабет 2 типа.

Осложнения: дистрофия паренхиматозных органов. Отек головного мозга.

Патологоанатомический эпикриз: у больной бронхиолоальвеолярным раком с тотальным поражением правого и левого легкого выросла дыхательная недостаточность, развился отек головного мозга, что явилось непосредственной причиной смерти пациентки. При сопоставлении клинического и патологоанатомического диагнозов – расхождение по основному заболеванию I категории, причина – трудность диагностики.

### Обсуждение

Инвазивная муцинозная аденокарцинома (муцинозный бронхиолоальвеолярный рак) состоит из бокаловидных или призматических клеток с обильным внутриклеточным слизеобразованием; является прогностически неблагоприятным вариантом аденокарциномы. Основой рака являются клетки – предшественники бокаловидных клеток, содержащие слизистые гранулы. Развитие параканкротической пневмонии, которую можно расценить как осложнение опухолевого процесса в легких, в большинстве случаев свидетельствует о неблагоприятном исходе заболевания. Считается, что замыкается порочный круг: рак легкого провоцирует пневмонию, которая, в свою очередь, ускоряет рост злокачественного образования.

Данное клиническое наблюдение заставляет задуматься о нескольких насущных проблемах в диагностике диссеминированных процессов в легких. Во-первых, в случае с нашей пациенткой встает вопрос о расхождении диагнозов. Была ли исходно у пациентки идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП), явилась ли она причиной рака легкого, или онкологический процесс развивался

самостоятельно. С одной стороны, известно, что интерстициальные пневмонии, по данным литературы, особенно быстро прогрессирующие варианты, осложняются развитием опухолей легкого и считаются предраковым заболеванием. При этом традиционные методы диагностики способны выявить опухолевый процесс уже на запущенной стадии. Маркеры ранней диагностики, которые позволяют выявлять процессы дисрегенерации эпителия при интерстициальных пневмониях, находятся лишь в стадии разработки. Если брать во внимание данные прижизненной рентгенодиагностики, КТ и даже морфологической верификации результатов открытой биопсии легкого, то, возможно, исходно у пациентки была ИИП. Однако, с другой стороны, сама процедура биопсии легкого и ее результаты также вызывают много вопросов.

В настоящее время в США стандартом диагностики диффузных заболеваний легких является клиновидная резекция легких. Достаточно большой размер биоптата позволяет более точно визуализировать патологический процесс. Решение о выборе доли легкого и необходимом объеме ткани, подлежащем биопсии, принимается коллегиально несколькими специалистами.

Согласно российским рекомендациям по диагностике идиопатического легочного фиброза, предпочтение, наоборот, следует отдавать малоинвазивной торакоскопической биопсии, которая сопровождается меньшим числом осложнений и меньшей длительностью пребывания больного в стационаре. Поэтому, несмотря на то что в спорных клинических ситуациях биопсия считается наиболее информативным методом диагностики, к самому методу остается достаточно много вопросов.

В описанном клиническом случае по данным морфологической верификации биоптата был установлен десквамативный вариант ИИП, который клинически и прогностически абсолютно не соответствовал развитию заболевания у нашей пациентки. Согласно данным литературы, он является одним из наиболее редких (до 3%) и благоприятных в плане течения вариантов ИИП (10-летняя выживаемость составляет более 70%). Ответ на иммуносупрессивную терапию в большинстве случаев хороший. Заболевание наиболее распространено среди пациентов – курильщиков, в возрасте 40-50 лет. Начало обычно подострое (недели, месяцы). Следует отметить, что пациентка получила только 2 курса пульс-терапии ГКС, так как при последней госпитализации возникли серьезные сомнения в правильности диагноза, однако это не позволило избежать летального исхода.

Если не учитывать данные морфологического исследования и считать их некорректными, то остаются вопросы к КТ легких, которая выполнялась многократно, однако до последнего не продемонстрировала картину истинного диагноза. В чем причина? Вероятно, при трактовке результатов диагностики опирались на характерный признак ИИП – «матовое стекло» – проявление инфильтрации легочной ткани интерстициального типа. Последняя, как стало понятно после аутопсии, была обусловлена в основном развитием параканкротической пневмонии – по сути похожим процессом, имеющим сходные рентгенологические признаки с ИИП. Кроме этого, по данным литературы, сама по себе инфильтрация часто характерна для КТ-картины бронхиолоальвеолярного рака легкого и является вторым по частоте признаком после наличия участков консолидации.

Таким образом, возникает логичный вопрос: была ли смерть пациентки предотвратимой и повлияла ли неадекватная терапия на такой исход? Вероятно, определенную негативную роль иммуносупрессивная терапия все-таки сыграла, скорее всего, в развитии и распространении параканкротической пневмонии, которая, возможно, ускорила прогрессирование онкопроцесса и наступление летального исхода. Однако в целом само по себе злокачественное новообразование легкого, в данном случае бронхиолоальвеолярный рак, исходно характеризуется неблагоприятным прогнозом. Врач в данном случае оказался «заложником» результатов диагностических методов.

### Выводы

Практикующему врачу даже в современных условиях, несмотря на широкую распространенность и доступность всевозможных высокоинформативных диагностических методов, не следует забывать о клиническом мышлении. В любых ситуациях при отсутствии эффекта от назначаемой терапии, наличии выраженной отрицательной динамики процесса должно оставаться место разумному сомнению в правильности поставленного диагноза. Привлечь внимание к сложностям диагностики легочных диссеминаций – задача представленного клинического случая.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Трудный пациент, № 10-11, Т. 15, 2017 г.

А.А. Мельник, к. биол. н., г. Киев

# Использование теста Oncotype DX® для персонализированного лечения женщин с ранним раком молочной железы

**Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире и составляет 25% от всех видов рака. В рамках глобального онкологического проекта (GLOBOCAN 2012) на основании данных национальных докладов о заболеваемости и смертности от РМЖ в 2012 г. в мире было зафиксировано 1 671 149 новых случаев РМЖ и 521 907 смертельных исходов от этого заболевания [1, 2]. В 2018 г. зарегистрировано более 2 млн новых случаев РМЖ.**

## Этиология РМЖ

Этиология РМЖ до конца не известна. Различные взаимосвязанные факторы, такие как генетические, гормональные, социобиологические, физиологические и факторы окружающей среды, могут влиять на развитие РМЖ.

## Факторы риска развития РМЖ

В исследованиях было показано, что ряд условий, известных как факторы риска, способствуют и предрасполагают к развитию рака. Некоторые выявленные факторы риска развития РМЖ представлены в таблице 1.

## Общие симптомы РМЖ

Некоторые из распространенных симптомов РМЖ включают изменения кожи (припухлость), покраснение или другие видимые изменения в одной или обеих молочных железах: увеличение размера или изменение формы, изменения одного или обоих сосков, выделения из сосков, боль в молочной железе или некоторых ее участках, бугорки или утолщения, а также необъяснимое уменьшение массы тела за короткий промежуток времени (2 мес), необычайная усталость и отсутствие резервов энергии.

## Диагностические тесты для выявления РМЖ

Американское общество клинических онкологов (ASCO) в 2007 г. [12] рекомендовало для диагностики РМЖ определение следующих маркеров:

- СА 15-3 и СА 27.29;
- карциноэмбрионального антигена (СЕА);
- рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR);
- маркеров пролиферации на основе проточной цитометрии ДНК;
- иммуногистохимических маркеров пролиферации;

- рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2);
- p53;
- катепсина D;
- урокиназного активатора плазминогена (uPA) и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1);
- циклина E;
- циркулирующих опухолевых клеток, а также такие исследования:
  - протеомный анализ;
  - определение микрометастазов в костном мозге;
  - мультипараметральный анализ экспрессии генов.

## Мультипараметральный анализ экспрессии генов

В настоящее время существует ряд доступных геномных тестов для диагностики РМЖ. К таким тестам относятся EndoPredict® (EP, Myriad Genetics, США), тест на определение индекса РМЖ (BCI, Biotheranostics, США), Predictor Analysis Microarray 50 (PAM50, NanoString Technologies, США) и MammaPrint® (Agendia, Нидерланды). Хотя данные свидетельствуют о том, что все эти тесты являются прогностическими, тем не менее каждый из них может давать противоречивые результаты для некоторых пациентов [13, 14]. Только тест Oncotype DX® был непосредственно проверен как инструмент для прогнозирования пользы от дополнительной химиотерапии.

## Тест Oncotype DX®

Oncotype DX® (Genomic Health Inc., США) впервые был предложен в 2004 г. и вскоре после этого внедрен в клиническую практику. Разработка теста включала отбор 250 перспективных генов и дальнейшую количественную оценку их экспрессии с применением метода полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой

(Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) при использовании мРНК, экстрагированной из фиксированных формалином в парафине опухолей пациентов.

## Этапы разработки теста Oncotype DX®

Тест Oncotype DX® был разработан в четыре этапа (табл. 2).

Отобранные 16 генов ассоциированы с раком на основании их статистической связи между экспрессией генов и отдаленным рецидивом РМЖ. Эти 16 генов отражают различные биологические активности, которые могут быть сгруппированы следующим образом: пролиферация, инвазия, амплификация HER2 – эстроген, связанные с опухолью макрофаги (CD68), детоксикация (GTSM1) и шаперон, связывающий белок (BAG-1, кошаперон для HSP70, который действует как фактор нуклеотидного обмена и ассоциирован с увеличением экспрессии BCL-2). 16 генов были объединены с 5 референсными генами, что необходимо для расчета показателя «оценка рецидива», или «Resurgence Score» (табл. 3).

RS может составлять от 0 до 100, большие баллы указывают на более высокую вероятность отдаленного рецидива РМЖ на протяжении 10 лет [16] (рис. 1).

Результат Oncotype DX® (от 0 до 100%) демонстрирует вероятность отдаленного рецидива РМЖ на протяжении 10 лет. Пациентов стратифицируют на группы низкого (<18), промежуточного (18-30) и высокого риска (≥31; табл. 4).

## Предназначение теста DX®

Широкое применение адъювантной химиотерапии у пациентов с диагностированным на раннем этапе ER-позитивным (ER+) РМЖ способствовало снижению смертности, которое составило от 5 до 15% [17, 18]. Однако не все пациенты в равной степени получают пользу от адъювантной химиотерапии. Абсолютное снижение риска при ER+ РМЖ является более «скромным» и составляет приблизительно 5% [19, 20]. К тому же риски, которые связаны с химиотерапией, для большинства пациентов с РМЖ выше,

Продолжение на стр. 38.

Таблица 1. Факторы риска развития РМЖ

Факторы окружающей среды	Воздействие ионизирующей радиации, использование гаджетов, диагностические или терапевтические медицинские процедуры [3]
Социобиологические факторы	Пол и возраст являются важными факторами риска развития РМЖ. У женщин в возрасте 50 лет и старше регистрируется 75% новых случаев заболевания и 84% случаев смерти от РМЖ. Это связано с гормональными изменениями у женщин в этой возрастной группе [4,5]
Факторы питания	Высокое потребление жиров повышает риск развития РМЖ. Диета с высоким содержанием жира, кофеин и красное мясо являются факторами, способствующими повышению риска развития РМЖ. Потребление фруктов и овощей, большого количества кальция, витамина D может быть эффективным для снижения риска
Физиологические факторы	Умеренная физическая активность или физические упражнения снижают риск развития РМЖ
Генетические факторы	Хотя РМЖ определяется как наследственный только в 5-6% случаев, тем не менее генетический фактор играет ограниченную, но важную роль. Мутации BRCA-1 и BRCA-2 обуславливают 80% случаев наследственного РМЖ. У пациенток с положительным статусом по BRCA-1 и BRCA-2 риск развития РМЖ составляет от 50 до 85% [6, 7]
Факторы семейного риска	Риск развития РМЖ возможен в случае наличия у члена семьи данного заболевания [8]
Употребление алкогольных напитков	Все виды алкогольных напитков являются причиной развития некоторых видов рака. Алкоголь может способствовать повышению риска развития рака молочной железы, полости рта, гортани, гортани, пищевода, печени и кишечника. Даже умеренное употребление алкоголя увеличивает риск развития рака [9]
Гормональный баланс женщины	Чем больше менструальных циклов имеет женщина за свою жизнь, тем выше у нее риск развития РМЖ [10]. Это связано с суммарным воздействием эстрогенов и прогестерона на молочную железу. Раннее менархе (начало менструации до 13 лет), отсутствие детей или рождение детей после 30 лет, а также наступление менопаузы после 50 лет (особенно в возрасте 55 лет) – все это означает большое количество менструальных циклов, что приводит к повышенному воздействию гормонов [11]
Заместительная гормональная терапия и пероральные контрацептивы	Заместительная гормональная терапия и пероральные контрацептивы – источники эстрогенов, которые являются фактором риска
Иммунные факторы	Люди с ослабленной иммунной системой более подвержены риску развития некоторых видов рака. В эту категорию входят реципиенты органов (в связи с применением препаратов для подавления их иммунной системы с целью остановить отторжение трансплантата), а также инфицированные вирусом иммунодефицита человека или пациенты с синдромом приобретенного иммунодефицита
Курение	В табачном дыме присутствуют более 80 различных веществ – канцерогенных агентов. При вдыхании дыма эти вещества попадают в легкие и потоком крови переносятся по всему организму. Таким образом, курение является важным фактором риска развития рака легкого и других органов
Канцерогены	Воздействие веществ, вызывающих рак, может вызвать мутацию в нормальных клетках
Инфекции	РМЖ может развиваться в результате вирусных инфекций (например, human Mammary Tumor Virus, hMTV)

Таблица 2. Этапы разработки теста Oncotype DX®

Этап	Характеристика
<b>Этап 1</b>	
Оптимизация методов количественной экспрессии генов в образцах из фиксированных в парафине срезов опухолевой ткани молочной железы	Способность работать с образцами из фиксированных в парафине срезов опухолевой ткани имеет важное значение, поскольку это стандартный метод хранения образцов опухолей во многих странах. При сохранении ткани в парафине происходит фрагментация РНК, однако относительное отношение РНК между генами не изменяется. Используя метод RT-PCR, можно измерить экспрессию большинства генов относительно набора эталонных генов. Исследователи Genomic Health оптимизировали технологию RT-PCR: 1) для высокопроизводительного количественного определения конкретной РНК в реальном времени; 2) для воспроизведения, несмотря на вариабельность, свойственную опухолевым блокам
<b>Этап 2</b>	
Выбор 250 генов-кандидатов из генома человека	Исследователи Genomic Health полагались на многочисленные источники, чтобы идентифицировать 250 генов, которые, возможно, связаны с РМЖ, из 25 000 генов в геноме человека
<b>Этап 3</b>	
Тестирование генов-кандидатов с целью определения оптимальной группы генов для клинической валидации	Тестирование генов с целью идентификации оптимальной панели генов для клинической валидации. В общей сложности было проанализировано 250 генов у 447 пациентов в 3 независимых клинических исследованиях. Выбор 16 генов рака, используемых в тесте Oncotype DX®, основывался на результатах этих 3 клинических исследований, которые показали последовательную и значимую статистическую связь между этими генами и отдаленным РМЖ. Кроме того, было идентифицировано 5 эталонных генов. Данные этих исследований послужили основой для расчета результата Resurgence Score (RS), который объединяет данные по экспрессии генов из этой панели в один результат
<b>Этап 4</b>	
Клиническая валидация 21-геновой панели и расчет результатов	Панель генов теста Oncotype DX® и расчет результата RS подтверждены в большом независимом мультицентровом клиническом исследовании (NSABP Study B-14) и в крупном популяционном исследовании случай-контроль у пациенток с РМЖ. Результаты исследования клинической валидации NSABP Study B-14 были опубликованы в журнале New England Journal of Medicine 30 декабря 2004 г. [15]

А.А. Мельник, к. биол. н., г. Киев

# Использование теста Oncotype DX® для персонализированного лечения женщин с ранним раком молочной железы

Продолжение. Начало на стр. 37.

Таблица 3. Гены в тесте Oncotype DX® для расчета RS			
№ п/п	Ген	Функция гена	Фактор
<b>Пролиферация</b>			
1	Ki-67	Маркер пролиферации	+1,04
2	STK15	Стабилизация хромосом при митотической сегрегации	+1,04
3	Survivin	Ингибирование апоптоза	+1,04
4	Cyclin B1	Компонент фактора созревания, стимулирующий M-фазу клеточного цикла	+1,04
5	MYBL2	Прогрессирование клеточного цикла	+1,04
<b>Инвазия</b>			
6	Stromelysin 3	Играет важную роль в ремоделировании тканей	+0,10
7	Cathepsin L2	Стимулирует продуцирование перекиси водорода	+0,10
<b>HER2</b>			
8	Grb7	Сигнальный белок для различных тирозинкиназ, включая HER2/неу	+0,47
9	HER2	Рецептор фактора роста, сверхэкспрессия приводит к превращению в онкоген	+0,47
<b>Эстроген</b>			
10	ER	Мембранные рецепторы, которые могут модифицировать внутриклеточную сигнализацию	-0,34
11	PR		-0,34
12	BCL2	Антиапоптотический онкоген	-0,34
13	SCUBE2	Гликопротеин, играющий роль в передаче сигналов SHH	-0,34
<b>Другие</b>			
14	GSTM1	Глутатион-S-трансфераза	-0,08
15	CD68	Содержание повышается при РМЖ, который обладает высокой способностью метастазировать в кости	+0,05
16	BAG1	BCL-2-ассоциированный атаноген. Усиливает антиапоптотические эффекты BCL-2	-0,07
<b>Контрольные гены</b>			
17	Beta-Actin	Цитоскелетный актин, имеет важное значение для подвижности и структуры клеток	1
18	GAPDH	Углеводный обмен	1
19	RPLPO	Кодирует компонент рибосомной субъединицы 60S	1
20	GUS	Бета-глюкуронидаза	1
21	TFRS	Рецептор трансферрина	1

чем потенциальная польза от ее применения. Токсическое действие химиотерапии ухудшает качество жизни. Одним из инструментов, предназначенных для прогностической оценки применения химиотерапии у определенной категории пациентов, является мультигенный анализ. Этот метод позволяет идентифицировать пациентов, которым химиотерапия принесет наибольшую выгоду.

Тест Oncotype DX® дает возможность прогнозировать вероятность развития рецидива РМЖ, а также

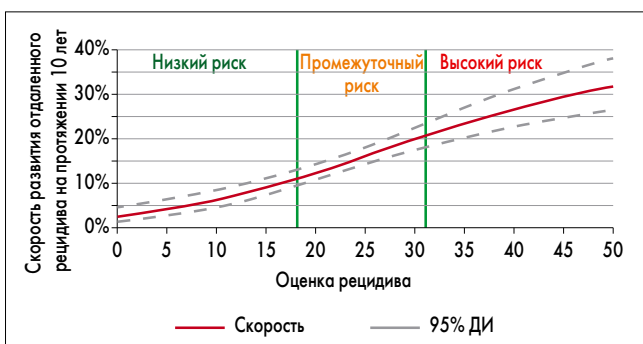


Рис. 1. RS как прогностический параметр

Таблица 4. Стратификация пациентов на группы риска	
Категория	RS (0-100)
Низкий риск	<18
Промежуточный риск	18-30
Высокий риск	≥31

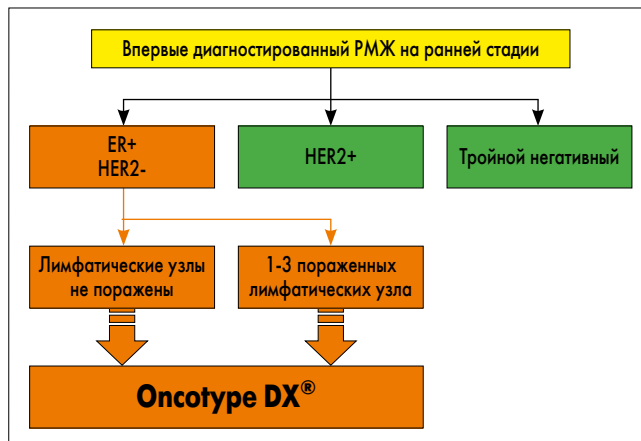


Рис. 2. Рекомендации по проведению теста Oncotype DX®

возможную пользу от химиотерапии. Этот тест выполняется у женщин с РМЖ ранней стадии (I или II) у которых имеется:

- гормоночувствительный ER+ РМЖ;
- HER2/неу-негативный (HER2/неу-) РМЖ;
- от 0 до 3 пораженных лимфатических узлов.

Рекомендации по проведению теста Oncotype DX® представлены на рисунке 2.

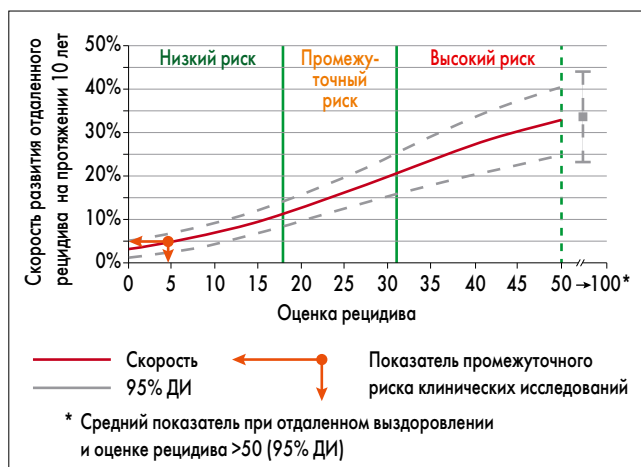
Приведем примеры клинических случаев с использованием Oncotype DX® для определения низкого, промежуточного и высокого риска развития рецидива РМЖ.

## Клинический случай 1

Пациент 39 лет, с опухолью 1,5 см. Тип опухоли – рак протоков молочной железы.

ER – 90% (сильно +). PR – 90% (сильно +). HER2/неу-. Стадия II. Количество пораженных лимфатических узлов – 0.

Пациент идентифицирован как имеющий низкий риск с показателем **RS=4**. Получает гормональную терапию. Химиотерапия не показана.

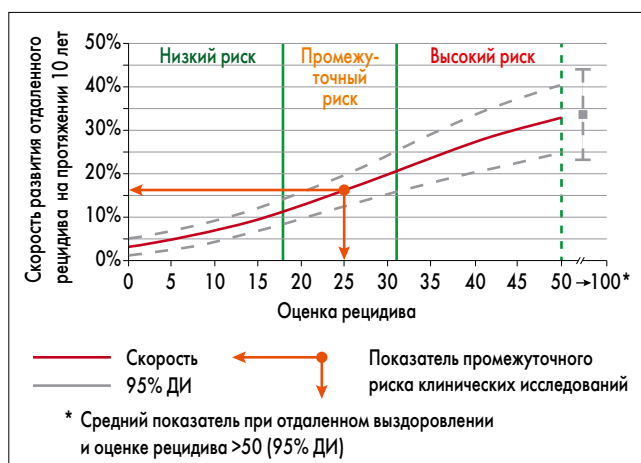


## Клинический случай 2

Пациент 68 лет, с опухолью 2,3 см. Тип опухоли – рак протоков молочной железы.

ER – 30%. PR – 50%. HER2/неу-. Стадия II. Количество пораженных лимфатических узлов – 0.

Пациент идентифицирован как имеющий промежуточный риск с показателем **RS=25**. Необходима ли терапия для этого пациента? Исследование TAILORx оценивает пользу химиотерапии в промежуточной группе риска.

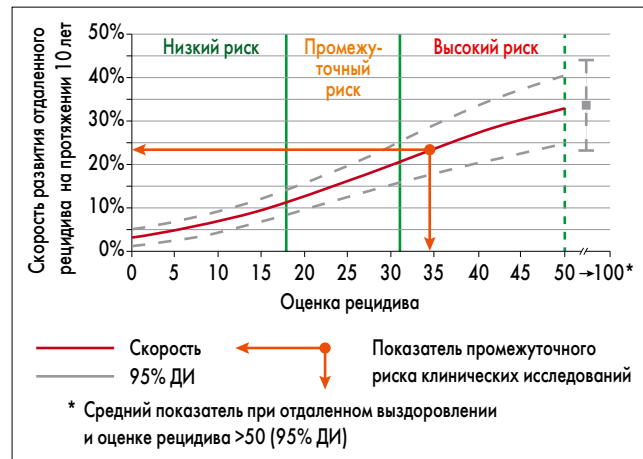


## Клинический случай 3

Пациент 58 лет, с опухолью 1,3 см. Тип опухоли – рак протоков молочной железы.

ER – 100%. PR-. HER2/неу-. Стадия III. Количество пораженных лимфатических узлов – 0/3.

Пациент идентифицирован как имеющий высокий риск с показателем **RS=34**. Получает гормональную терапию и химиотерапию.



## Выводы

Исследование Oncotype DX® рекомендовано пациентам с ранней стадией ER+, HER2- инвазивного РМЖ с негативным или позитивным (1-3) статусом лимфатических узлов. Тест Oncotype DX® проводится при наличии сомнений относительно применения адьювантной химиотерапии, а также дает персонализированную информацию относительно потенциального эффекта применения химиотерапии. Результат теста выражается согласно специальной шкале от 0 до 100. Срок, в течение которого можно прогнозировать риск развития рецидива, составляет до 10 лет.

Благодаря исследованию Oncotype DX® врач-клиницист получает возможность лучше понять специфику опухоли и назначать пациентке оптимальный курс лечения с учетом индивидуальных особенностей.

В Украине (г. Киев) одна из частных медицинских лабораторий производит прием биопсийного материала для теста Oncotype DX® с последующей отправкой в лабораторию Genomic Health Inc. (США) и получением результатов через 10-14 дней. Эти результаты помогут пациенту и врачу осуществить правильный выбор дальнейшей тактики лечения после операции. Однако недостатком Oncotype DX® является его высокая стоимость.

## Литература

- GLOBOCAN2012 [webpage on the Internet]. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012; 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
- Ghoshen M., Pourmamdaz Z., Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. 2016; 17(S3): 43-6.
- International agency for research on cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ionizing radiation, Part 1. Vol 75, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2000.
- Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V. Pocket companion: pathologic basis of disease. 2nd ed. Philadelphia, USA. 2001.
- International agency for research on cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity. Vol 6, France: IARC Press. 2002.
- Malone K.E., Daling J.R., Thompson J.D. et al. BRCA 1 mutation and breast cancer in the general population. Analysis in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. JAMA. 1998; 279(12): 922-929.
- Haber D. Prophylactic Oophorectomy to reduce the risk of Ovarian and the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. N Engl J Med. 2002; 346(40): 1660-1661.
- Greene M.H. Genetics of breast cancer. Mayo Clin Proc. 2002; 7(2): 54-65.
- Cancer research. Healthy living; 2013.
- Byrne C., Brinton L.A., Haile R.W. et al. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. Epidemiology. 1991; 2(4): 276-284.
- Carey L.A. Through a glass darkly: advances in understanding breast cancer biology, 2000-2010. Clin Breast Cancer. 2010; 10(3): 188-195.
- Harris L., Fritzsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M., Hayes D., Bast R. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol. 2007; 25(33): 5287-5312.
- Bartlett J., Bayani J., Marshall A. et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. J Natl Cancer Inst. 2016; 108(9): djw050.
- Varga Z., Sinn P., Fritzsche F. et al. Comparison of EndoPredict and Oncotype DX Test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. PLoS One. 2013; 8(3): e58483.
- Paik S., Shak S., Tang G. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351(27): 2817-2826.
- Dowsett M., Sestak I., Lopez-Knowles E. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncopype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol. 2013 Aug 1; 31(22): 2783-90.
- Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353(17): 1784-1792.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365(9472): 1687-1717.
- Dignam J.J., Dukic V.M., Anderson S.J., Mamounas E.P., Wickerham D.L., Wolmark N. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009; 116(3): 595-602.
- Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med. 2015; 373(21): 2005-2014.

# Пертузумаб в ад'ювантній терапії HER2-позитивного раку грудної залози ранніх стадій

**Надлишкова експресія рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2) виявляється приблизно у 20% пацієнок з раком грудної залози (РГЗ) та асоціюється з агресивністю пухлини, зниженою відповіддю на стандартну терапію та низькою виживаністю. Це зумовлено тим, що активація HER2-рецепторів призводить до утворення гомо- та гетеродимерів (HER2/HER2, HER2/HER3), які активують низку молекулярних шляхів з подальшим підвищенням проліферації та виживання пухлинних клітин.**

Впровадження у клінічну практику трастузумабу, препарату моноклональних антитіл проти HER2, здійснило революцію у веденні пацієнок з HER2-позитивним РГЗ. У перших дослідженнях додавання трастузумабу до хіміотерапії (ХТ) значно збільшувало виживаність без прогресування і загальну виживаність у пацієнок з РГЗ пізніх стадій. Сьогодні трастузумаб застосовується як стандартний препарат також в ад'ювантній і неoad'ювантній терапії.

Попри високу ефективність трастузумабу при HER2-позитивному РГЗ, у деяких пацієнок не досягалася відповідь на лікування або в них розвивався рецидив, що потребувало розробки нових методів терапії, спрямованих проти HER2. Пертузумаб – препарат моноклональних антитіл, перший представник класу інгібіторів димеризації рецепторів HER2, який порушує здатність HER2 зв'язуватися з іншими рецепторами родини HER. Цей унікальний механізм дає змогу доповнити дію трастузумабу, забезпечуючи більш повну блокаду сигнального шляху HER. У разі призначення в комбінації з доцетакселом і трастузумабом у 1-й лінії терапії при метастатичному HER2-позитивному РГЗ пертузумаб покращував загальну виживаність, на підставі чого був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) і сьогодні застосовується як стандартна терапія за цим показанням. Пертузумаб також став першим онкологічним препаратом, який отримав прискорене схвалення FDA для застосування з метою неoad'ювантної терапії.

За результатами рандомізованих досліджень було встановлено, що додавання пертузумабу до терапії трастузумабом підвищує частоту повної патологічної відповіді при HER2-позитивному РГЗ ранніх стадій. Нещодавно було завершено рандомізоване клінічне дослідження III фази APHINITY, у якому оцінювали ефективність і безпеку пертузумабу як ад'ювантної терапії в комбінації з ХТ при РГЗ ранніх стадій (von Minckwitz G. et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13; 377(2): 122-131).

**Рак грудної залози ранніх стадій – це пухлини, обмежені грудною залозою та регіонарними лімфатичними вузлами за відсутності віддалених метастазів (протокова карцинома *in situ* – DCIS, а також РГЗ I, ІА, ІВ та ІІА стадій). РГЗ ранніх стадій виділяють тому, що за належного лікування він може бути повністю виліковним.**

Для участі у дослідженні APHINITY у 549 клінічних центрах 43 країн (зокрема 7 центрах України) відбирали пацієнок з гістологічно верифікованим інвазивним HER2-позитивним РГЗ з метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах (або з неуразженими лімфатичними вузлами при розмірі пухлини >1,0 см). Позитивність за HER2 визначали як імуногістохімічну оцінку 3+ у >10% імунореактивних клітин або ампліфікацію *ERBB2* (гена, який кодує HER2) у тесті з гібридизацією *in situ*. Пацієнок із синхронним двобічним інвазивним захворюванням включали у дослідження за умови HER2-позитивності обох вогнищ. Пацієнтки з N0 і пухлинами 0,5-1,0 см повинні були мати найменш один ознаку високого ризику з таких: гістологічний або ядерний ступінь 3, негативний статус за рецепторами естрогенів і прогестерону (ER/PR), вік молодше 35 років. Інтервал між радикальним хірургічним втручанням і введенням першої дози хіміопрепарату мав становити не більше 8 тижнів. Критерії виключення з дослідження: фракція викиду лівого шлуночка <55%; рак іншої локалізації протягом останніх 5 років (крім карциноми *in situ* шийки матки або товстої кишки, меланоми *in situ*, базально- або плоскоклітинного раку шкіри); будь-яка ХТ, променева, анти-HER2-, біологічна або імунотерапія раку в анамнезі; супутні хвороби, наявність яких може вплинути на досліджуване лікування, зокрема тяжкі кардіоваскулярні або легеневі захворювання.

Пацієнок рандомізували 1:1 для лікування пертузумабом або плацебо (навантажувальна доза 840 мг внутрішньовенно – в/в, потім 420 мг в/в через кожні 3 тижні) в комбінації з трастузумабом (навантажувальна

доза 8 мг/кг маси тіла в/в, потім 6 мг/кг в/в через кожні 3 тижні). Пертузумаб і трастузумаб призначали з першого циклу таксанвмісної ХТ і продовжували максимум 18 циклів протягом 1 року. Анти-HER2-терапію застосовували у комбінації з ХТ за однією з таких схем:

- 3 або 4 цикли (через кожні 3 тижні) 5-фторурацилу + епірубіцин або доксорубіцин + циклофосфамід, потім 3 або 4 цикли (через кожні 3 тижні) доцетакселу або 12 однотижневих циклів паклітакселу;
- 4 цикли (через кожні 2 або 3 тижні) циклофосфаміду + доксорубіцин або епірубіцин, потім 4 цикли доцетакселу або 12 циклів паклітакселу;
- 6 циклів (через кожні 3 тижні) доцетакселу + карбоплатин.

Пацієнтки з ER/PR-позитивними пухлинами після завершення ХТ отримували стандартну гормонотерапію з плановою тривалістю 5 років. Променеву терапію призначали за клінічними показаннями наприкінці ХТ одночасно з анти-HER2-терапією.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без інвазивної хвороби (ВБХ), яку визначали як час від рандомізації до фіксування першої події з зазначених: рецидив іпсилатеральної інвазивної пухлини грудної залози, рецидив іпсилатеральної локорегіонарної інвазивної хвороби, віддалений рецидив, контралатеральний інвазивний РГЗ, смерть від будь-якої причини. Як вторинні кінцеві

точки оцінювали загальну виживаність, час до розвитку віддаленого рецидиву, безпеку, якість життя та ін.

Загалом 4805 пацієнок рандомізували для отримання ХТ і трастузумабу в комбінації з пертузумабом (n=2400) або плацебо (n=2405). За початковими клініко-демографічними характеристиками групи були добре збалансованими. Метастази, ER/PR-негативний статус пухлини – 36%. Медіана спостереження становила 45,4 міс.

Один рік терапії завершили 84,5% пацієнок групи пертузумабу та 87,4% хворих групи плацебо. З міркувань безпеки лікування припинили 7,8 та 6,4% пацієнок відповідно.

Аналіз первинної точки показав, що додавання пертузумабу асоціювалося зі значно вищим показником ВБХ порівняно з плацебо (рис. А). Трирічна ВБХ становила 94,1% у групі пертузумабу та 93,2% у групі плацебо (зниження ризику розвитку інвазивного рецидиву або смерті на 19% на користь пертузумабу; p=0,045). Віддалені метастази розвинулись у 112 (4,7%) пацієнок групи пертузумабу та 139 (5,8%) хворих групи плацебо, локорегіонарний рецидив – у 26 (1,1%) та 34 (1,4%) відповідно.

Позитивний вплив пертузумабу на ВБХ був подібним в усіх підгрупах пацієнок. У підгрупі із РГЗ N0 кількість подій була надто малою, щоб продемонструвати статистично значимий ефект терапії (рис. Б). Натомість у підгрупі з метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах перевага пертузумабу була ще помітнішою (зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті на 23%; p=0,02; рис. В). Загальну виживаність поки оцінювати рано, проте вже спостерігається тенденція до збільшення цього показника у групі пертузумабу.

Частота небажаних подій ≥3 ступеня становила 64,2% у групі пертузумабу та 57,3% у групі плацебо. Найбільша абсолютна різниця між групами терапії спостерігалася щодо частоти діареї будь-якого ступеня (71,2 vs 45% відповідно). Показники якості життя у пацієнок різних груп не відрізнялися й залишалися стабільними протягом лікування, окрім тимчасового клінічно значимого зниження в кінці терапії таксанами.

Отже, у дослідженні APHINITY додавання до ХТ і трастузумабу пертузумабу як ад'ювантної терапії значно покращило результати лікування. Терапевтичний ефект помітніше проявлявся у пацієнок з вищим ризиком рецидиву (з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів або ER/PR-негативними пухлинами), проте статистично був подібним у пацієнок усіх підгруп. Лікування з включенням пертузумабу характеризувалося хорошою переносимістю, жодних нових повідомлень стосовно безпеки не зафіксовано.

На підставі результатів дослідження APHINITY у грудні 2017 р. FDA схвалило пертузумаб як ад'ювантну терапію у комбінації з трастузумабом і ХТ у пацієнок з HER2-позитивним РГЗ ранніх стадій з високим ризиком рецидиву. У квітні 2018 р. Комітет з медичних продуктів для застосування людиною (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) також рекомендував розширити показання до застосування пертузумабу.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO, 2018), клініцисти можуть призначати ад'ювантну терапію пертузумабом протягом 1 року додатково до трастузумабу та ХТ у пацієнок з HER2-позитивним РГЗ ранніх стадій з високим ризиком рецидиву. У настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN; версія за 8 лютого 2019 р.) ад'ювантна терапія пертузумабом із трастузумабом і ХТ рекомендована пацієнткам з HER2-позитивним РГЗ ранніх стадій у разі позитивного статусу лімфатичних вузлів (≥1 іпсилатерального метастазу діаметром >2 мм).

Таким чином, подвійна анти-HER2-блокада із застосуванням пертузумабу й трастузумабу в комбінації з ХТ стала стандартною опцією ад'ювантної терапії при РГЗ ранніх стадій з позитивним HER2-статусом. Крім усунення високого ризику (метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, негативний статус гормональних рецепторів), предиктором користі від додавання пертузумабу може бути інфільтрація пухлини лімфоцитами. У дослідженні TRYPHAENA за участю пацієнок з РГЗ ранніх стадій, які отримували пертузумаб/трастузумаб + ХТ, було встановлено, що з кожним збільшенням на 10% початкової кількості лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, ризик прогресування або смерті зменшувався на 25% протягом 5 років спостереження (M. Ignatiadis et al., 2019).

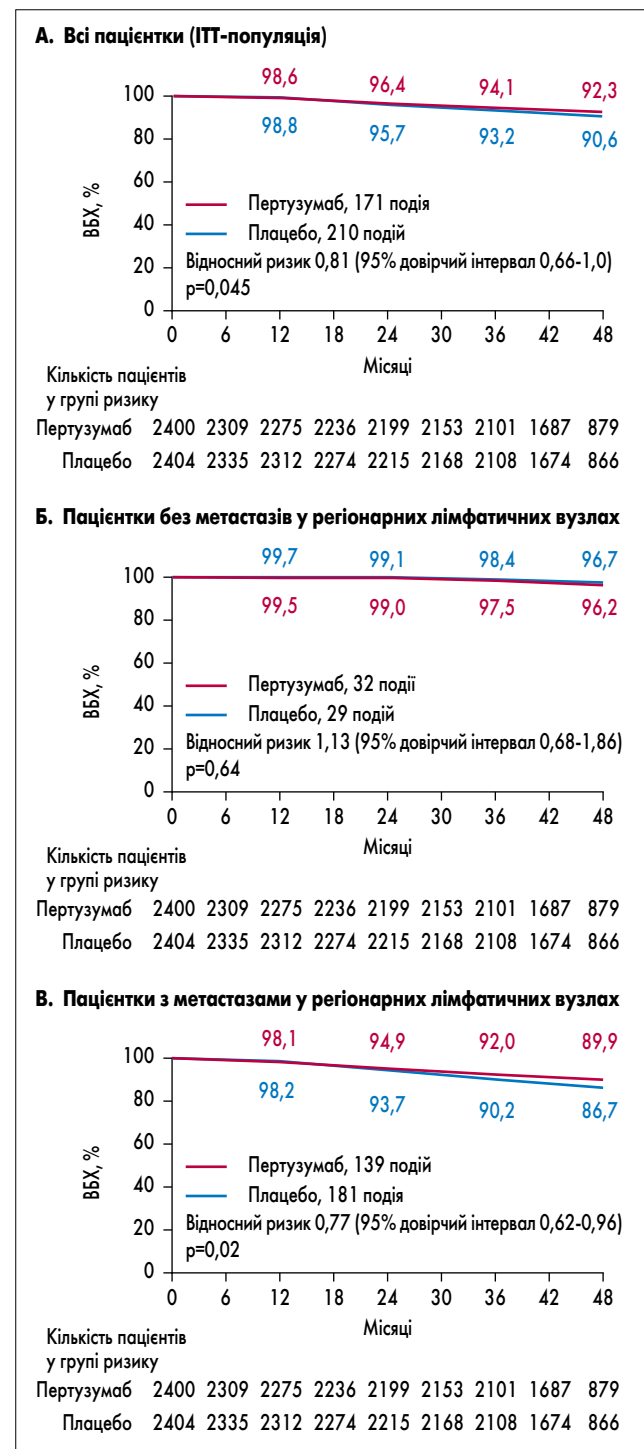


Рис. Виживаність без інвазивної хвороби у пацієнок різних підгруп

Підготував Олексій Терещенко

ПЕРЬЕТА®

# НЕОБХОДИМЫЙ ЭТАП

на пути к преодолению заболевания

Неoadъювантная  
терапия  
**pCR**  
в 2 раза чаще

1-я линия  
mPMЖ  
**+15,7**  
месяцев  
медиана ОВ

## Применение схемы терапии на основе препарата Перьета® у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы позволяет<sup>1-6</sup>:

- в качестве неoadъювантной терапии почти в 2 раза увеличить уровень достижения pCR в сравнении со схемами терапии без препарата Перьета®
- в качестве терапии первой линии увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) на 15,7 месяцев

Перьета®

**Действующее вещество:** пертузумаб (pertuzumab). **Форма выпуска:** концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон (14 мл концентрата для раствора для инфузий) содержит 420 мг (30 мг/мл) пертузумаба. **Фармакологическая группа:** Антинеопластические средства. Моноклональные антитела. Код АТХ L01X C13. **Показания.** **Ранний рак молочной железы.** Лекарственное средство Перьета® показано для применения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией для: • неoadъювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным местнораспространенным, воспалительным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива; • адъювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива. **Метастатический рак молочной железы.** Лекарственное средство Перьета® показано для применения в комбинации с трастузумабом и доцетакселом взрослым пациентам с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим нерезектабельным раком молочной железы, ранее не получавшим предварительную анти-HER2 терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к пертузумабу или любому компоненту препарата. **Способ применения и дозы:** До начала лечения препаратом Перьета® необходимо провести тестирование на наличие опухолевой экспрессии HER2. Лекарственное средство Перьета® следует вводить путем внутривенной инфузии. Нельзя вводить препарат внутривенно струйно или болюсно. Рекомендуемая начальная нагрузочная доза лекарственного средства Перьета® составляет 840 мг в виде 60-минутной инфузии. Далее через каждые 3 недели вводится поддерживающая доза 420 мг в виде 30-60-минутной инфузии. **Метастатический рак молочной железы.** Лекарственное средство Перьета® следует применять в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Лечение препаратом Перьета® и трастузумабом можно продолжать до прогрессирования заболевания или появления признаков токсичности, которая не поддается лечению, даже когда лечение доцетакселом отменено. **Ранний рак молочной железы.** В режиме неoadъювантной терапии лекарственное средство Перьета® следует применять в течение 3-6 циклов в сочетании с трастузумабом и химиотерапией как часть полной схемы лечения раннего рака молочной железы. В режиме адъювантной терапии лекарственное средство Перьета® следует применять в комбинации с трастузумабом в течение одного года (до 18 циклов или рецидива заболевания, или до развития токсичности, которая не поддается лечению, в зависимости от того, что случится раньше) как часть полной схемы лечения раннего рака молочной железы и независимо от времени операции. Лекарственное средство Перьета® следует вводить последовательно с трастузумабом и не смешивать в одном инфузионном пакете. Лекарственное средство Перьета® и трастузумаб можно применять в любом порядке. При применении с лекарственным средством Перьета® рекомендуется придерживаться схемы введения трастузумаба каждые 3 недели, как указано ниже: • начальная нагрузочная доза трастузумаба составляет 8 мг / кг массы тела в виде инфузии с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг / кг каждые 3 недели; • или фиксированная доза трастузумаба (600 мг) независимо от массы тела в виде подкожной инъекции каждые 3 недели. **Коррекция дозы:** снижение дозы препарата Перьета® не рекомендуется. **Побочное действие:** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, фебрильная нейтропения, нейтропения, лейкопения, анемия, гиперчувствительность/анафилактическая реакция, инфузионная реакция/синдром высвобождения цитокинов, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, головокружение, нарушение вкуса, усиленное слезотечение, дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность), плевральный выпот, интерстициальное заболевание легких, диарея, рвота, стоматит, тошнота, диспепсия, сыпь, нарушения со стороны ногтей, зуд, сухость кожи, миалгия, артралгия. **Несовместимость:** Препарат Перьета® несовместим с 5% раствором глюкозы. **Срок годности:** 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8 °C во внешней упаковке с целью защиты от света. Не замораживать. **Упаковка.** По 14 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе (30 мг / мл). По 1 флакону в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Ф.Хoffmann-Ля Рош Лтд, Швейцария. **Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.** Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария. **Важно!** Если беременность наступает во время терапии препаратами Перьета® и/или Герцептин® или в течение 6 месяцев после последней дозы Перьета® (7 месяцев после последней дозы препарата Герцептин®), пожалуйста, немедленно сообщите о наступлении беременности специалисту по фармаконадзору ООО «Рош Украина» по телефону +38 044 354-30-40 или по e-mail: ukraine.safety@roche.com.

### Литература

1. Инструкция для медицинского применения лекарственного средства Перьета® (приказ МЗ Украины № 2362 от 18.12.2018)
2. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial Lancet Oncol 2016; 17: 791–800.
3. Schneeweiss, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of Oncology 24: 2278–2284, 2013
4. PERJETA Prescribing Information. Genentech, Inc. 2016.
5. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:109-119
6. Инструкция для медицинского применения лекарственного средства Герцептин® (приказ МЗ Украины № 1056 от 04.06.2018)

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Перьета® приведена в инструкции медицинского применения лекарственного средства Перьета (приказ МЗ Украины № 2362 от 18.12.2018). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. Регистрационное свидетельство UA/13062/01/01 от 20.01.2014, изменения внесены указом МЗ Украины № 2362 от 18.12.2018. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для применения в рамках конференций, семинаров, симпозиумов на медицинскую тематику. В случае возникновения побочных явлений во время лечения препаратом ООО «Рош Украина» или при наличии жалобы на качество препарата, обращайтесь по телефону +38 044 354-30-40 или по e-mail: ukraine.safety@roche.com