



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



№ 4 (55)
жовтень 2018 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634



Подія

Подільські дні онкології

Читайте на сторінці 14



Доктор медицинских наук,
профессор

Эдуард Стаховский

Новые возможности
лечения пациентов
с распространенной
почечноклеточной
карциномой

Читайте на сторінці 3



Доктор медицинских наук

Елена Колесник

Рак молочной железы:
современные подходы
к профилактике,
диагностике
и лечению

Читайте на сторінці 40



Лікар-дерматопатолог

Антоніна Калмикова

Грибоподібний мікоз
і синдром Сезарі

Читайте на сторінці 24



Профессор

James P. Allison

Нобелевскую премию
2018 года в области
физиологии и медицины
присудили за открытие
терапии онкологических
заболеваний путем
ингибирования негативной
регуляции иммунной системы

Читайте на сторінці 48

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ*

ІМУНООНКОЛОГІЯ

Roche



ТЕЦЕНТРИК®

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, факс: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: 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
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

Roche



Новые возможности лечения пациентов с распространенной почечноклеточной карциномой

28 сентября 2018 г. под эгидой Общества онкоурологов Украины и при поддержке фармацевтической компании «Ипсен» состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы в лечении рака почки». На этом мероприятии ведущие отечественные специалисты и уважаемые иностранные гости представили актуальную информацию, касающуюся ведения пациентов с почечноклеточным раком: от ранней диагностики патологии до хирургического и медикаментозного лечения.



Участников научного собрания приветствовал **председатель Общества онкоурологов Украины, руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.** Во вступительном слове профессор Э.А. Стаховский

подчеркнул, что благодаря активной работе сотрудников Национального института рака созданы прогрессивные алгоритмы ведения пациентов с почечноклеточным раком, которые основаны на международных рекомендациях и демонстрируют свою высокую эффективность. В частности, разработана новая схема нефрэктомии, использование которой расширяет возможности резекции почки, усовершенствована техника резекции почки без центральной ишемии. Современный подход к лечению пациентов со злокачественным новообразованием почки позволяет увеличить количество органосохраняющих операций и таким образом снизить уровень инвалидизации в стране. Важной составляющей лечения при распространенном раке почки является таргетная терапия. Создание новых препаратов позволяет положительно повлиять на уровень выживаемости таких пациентов.



Оптимальное высокоэффективное лечение невозможно без проведения современных исследований. Лабораторные и инструментальные методы, применяемые в онкологии, с каждым днем совершенствуются. Поэтому отечественным онкологам необходимо владеть актуальными диагностическими алгоритмами, которые применяются в развитых странах.

Доклад о современных подходах к диагностике рака почки представил **научный сотрудник отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский.**

— Рак почки составляет 2-3% в общей структуре злокачественных новообразований. Абсолютное количество новых случаев рака почки в нашей стране существенно меньше, чем в США и странах Европы. Так, в Украине 4667 таких пациентов, в США — 62,7 тыс., в странах Европы — 88,4 тыс. Наряду с этим в нашей стране регистрируют более высокие показатели заболеваемости и смертности от рака почки, чем в европейских странах. В Украине заболеваемость и смертность от рака почки составляют 12,2 и 5,2 на 100 тыс. населения соответственно (в Европе заболеваемость — 5,8 на 100 тыс., смертность — 1,4 на 100 тыс.). Согласно бюллетеню Национального канцер-регистра «Рак в Украине» за 2008-2017 гг., ежегодно в нашей стране регистрируется более 4000 новых случаев рака почки, а количество смертей от этой опухоли — до 2000.

Что касается стадии впервые выявленного рака почки, то благодаря возможностям современной ультразвуковой (УЗ) диагностики во всем мире, в том числе и в Украине, наблюдается тенденция к более ранней идентификации болезни (на I и II стадиях), что увеличивает шансы пациентов на более благоприятные исходы лечения. По данным Национального канцер-регистра, в Украине 67,7% пациентов обеспечены специфическим лечением.

Классическая клиническая картина рака почки представлена триадой симптомов: боль, гематурия, пальпируемая опухоль. Но с таким вариантом течения болезни онкологи сталкиваются все реже (6-10%), что связано

с ростом частоты выявления опухоли почки на ранних, бессимптомных стадиях. Более частыми клиническими признаками рака почки являются артериальная гипертензия (15%), паранеопластический синдром (30%) и другие вторичные симптомы метастатической болезни. Более чем в 50% случаев рак почки диагностируют случайно.

Если сравнить количество используемых лабораторных анализов в старых и новых схемах диагностики рака почки, то сегодня спектр применяемых методов существенно расширился и включает определение уровня сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации, количества форменных элементов крови, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, скорректированного сывороточного кальция, печеночные пробы, коагулограмму, анализ мочи.

В отношении рака почки большую диагностическую ценность имеют инструментальные методы. Особое внимание следует уделить УЗ-исследованию как доступному источнику первичной информации.

Однако недостатком УЗ-диагностики являются сильная зависимость результатов исследования от квалификации врача, а также недостаточная визуализация почек у больных с избыточной массой тела и большим скоплением газов в кишечнике. Поэтому основным методом диагностики рака почки является спиральная компьютерная томография (СКТ). Она позволяет не только визуализировать новообразование, но и корректно определить стадию патологического процесса. К недостаткам методики относится лучевая нагрузка на пациента. Однако диагностическая ценность информации, которую врач получает в ходе исследования, реально превалирует над вредностью СКТ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется для дифференциальной диагностики небольших опухолей. Показаниями к проведению ангиографии у пациентов с раком почки являются планируемая резекция почки или эмболизация почечных артерий, опухоль больших размеров. Для оценки функционального состояния почек в нашем отделении активно используется радионуклидная диагностика (особенно перед оперативным лечением). Этот метод позволяет предположить, насколько эффективной будет органосохраняющая операция при раке почки.

С целью верификации гистологического диагноза перед началом терапии, а также для активного наблюдения за пациентами с опухолями небольшого размера следует выполнить биопсию новообразования. Однако нужно учитывать возможность получения недостоверного результата биопсии, которая по данным некоторых авторов достигает 28%.

Сегодня существует большое количество алгоритмов диагностики рака почки, и все они могут применяться в клинической практике. Мы предлагаем упрощенную версию диагностики, которая начинается с УЗ-исследования. При верификации патологического новообразования следует выполнить СКТ или МРТ. Опухоль размером более 4 см является показанием к хирургическому вмешательству. Если новообразование меньше 4 см — следует провести биопсию для определения гистологического диагноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Одним из недавних диагностических приемов, который применяется у пациентов с новообразованиями почек, является нефрометрия. Она позволяет хирургам из разных стран систематизировать выполняемые операции по поводу рака почки. Нефрометрия имеет несколько систем, которые включают разные параметры (R.E.N.A.L., P.A.D.U.A., C-Index, D.A.P.). Но каждая из них имеет свои недостатки. Нами создана новая система оценки опухолевого поражения почек National Cancer Institute of Ukraine (NCIU) nephrometry, основанная на учете объема остаточной функционирующей паренхимы и локализации



опухоли. NCIU nephrometry позволяет оптимизировать и детализировать показания к резекции почки.



Доклад «Новые возможности терапии метастатического рака почки» представил **заведующий кафедрой онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.**

— Современная классификация рака почки основывается на мор-

фологическом и генетическом профиле злокачественной опухоли и включает такие виды рака: светлоклеточный (Clear Cell: VHL), папиллярный типа 1 (Papillary Type 1: Met), папиллярный типа 2 (Papillary Type 2: FH), хромофобный (Chromophobe: FLCN), онкоцитомы (Oncocytoma: FLCN), ангиомиолипома (Angiomyolipoma: TSC1, TSC2), онкоцитарный (Oncocytic: SDHB, SDHD), светлоклеточный/хромофобный (Clear/Chromophobe: PTEN). Для каждого из типов рака почки характерны определенные генетические аномалии.

Чаще всего в основе рака почки лежит мутация гена von Hippel — Lindau (VHL), которая запускает процесс гипоксии и ангиогенеза. В нормальных клетках почки при гипоксии образуются факторы, индуцируемые гипоксией (Hypoxia-inducible factors, HIF), которые при условии нормальной экспрессии белка VHL разрушаются в протеосомах путем убиквитинирования. В случае мутации и инактивации гена VHL деградация HIF не происходит, что приводит к гипоксии и стимуляции ангиогенеза. Опухолевый неоангиогенез — это фундаментальная характеристика раковой клетки при раке почки, являющаяся мишенью для антиангиогенной терапии. Мутация гена MTOR, отвечающая за метаболизм в опухолевой клетке, также относится к главным механизмам канцерогенеза рака почки. Эта аномалия является мишенью для противоопухолевого действия рапамицина, эффективность которого испытал на себе ее открыватель Suren N. Sehgal, болеющий раком ободочной кишки с метастазами в печени. В ходе эксперимента наблюдалась полная регрессия метастазов в печени.

Рак почки — это химиорезистентное заболевание. Было обнаружено, что во всех тканях светлоклеточного рака почки присутствует интенсивная экспрессия белков ABC-транспортёров, которые связываются с лекарственным химиопрепаратом и выводят его с раковой клетки.

Лечение рака почки условно можно разделить на две эры: интерфероновую (до 2005 г.) и постинтерфероновую (с 2006 г.). До недавнего времени иммунотерапия рассматривалась как опция лечения метастатического рака почки, но только у 13% пациентов достигался частичный ответ в течение 1-го года. Сегодня иммунотерапия интерферонами может считаться вариантом лечения больных с низким или промежуточным риском прогрессирования заболевания, такая тактика оправдана только в странах с низким экономическим уровнем развития. Настоящим революционным открытием в лечении пациентов с раком почки стало создание моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). Моноклональные антитела блокируют внеклеточные домены рецепторов, а ИТК — внутриклеточные домены мембранных рецепторов, а также многочисленные сигнальные пути.

Продолжение на стр. 22.

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

КАБОМЕТИКС – **первый и единственный** пероральный препарат второй линии терапии, который продемонстрировал **значимое улучшение** ВБП, ОВ и ЧОО благодаря воздействию на рецепторы AXL, MET и VEGF¹

- ✓ ОВ - 21,4 месяца
- ✓ ВБП - 7,4 месяца
- ✓ ЧОО - 17%

КАБОМЕТИКС ▼
(кабозантиниб) таблетки,
покрытые пленочной оболочкой

Показание

Лечение распространенной почечноклеточной карциномы у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)²

AXL – рецептор роста специфического блок-протеина 6; MET – рецептор фактора роста гепатоцитов;
ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования;
VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; VEGFR – рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Регистрационное свидетельство UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Сокращенная инструкция для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. **Состав.** Действующее вещество: кабозантиниб (S)-халат, 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кабозантиниб (S)-халат, что эквивалентно кабозантинibu 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, гидроксипропилеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный (безводный), магния стеарат. Пленочная оболочка: опадрай желтый (03K92254) гипромеллоза (HPMC) 2910 (E 464), титана диоксид (E 171), триацетин, железа оксид желтый (E 172). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные физико-химические свойства. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «20» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. Треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «40» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «60» на другой стороне таблетки. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиопластические лекарственные средства. Ингибиторы протеинкиназы. Кабозантиниб. Код АТХ L01XE26. **Клинические характеристики. Показания.** Лечение распространенной почечноклеточной карциномы (РПК) у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства. **Способ применения и дозировки.** Кабометикс предназначен для перорального применения. Таблетки глотать целиком. Пациентам не следует употреблять пищу 2 часа до и по крайней мере 1 час после приема лекарственного средства Кабометикс. Рекомендуемая доза лекарственного средства Кабометикс составляет 60 мг один раз в сутки. Лечение лекарственным средством следует продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности. Возникновение побочных реакций может потребовать снижения дозы, временного прекращения лечения и / или окончательного прекращения применения Кабометикс. В случае необходимости дозу рекомендуется уменьшить до 40 мг, а затем до 20 мг в сутки. При развитии токсичности 3 степени по классификации CTCAE (Единые терминологические критерии побочных реакций) или выше или развитии токсичности 2 степени, необходимо временно приостановить лечение. В случае возникновения устойчивых или серьезных происшествий рекомендуется снизить дозу. Пропущенную дозу следует принимать, если до приема следующей дозы осталось меньше 12 часов. **Побочные реакции. Очень часто:** анемия, гипотиреоз, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, тошнота, рвота, стоматит, запор, нарушение пищеварения, боли в конечностях, спазмы, артралгия, протеинурия, воспаление слизистых оболочек, снижение массы тела, нейтропения, тромбоцитопения. Повышение АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ, креатинина. **Часто:** абсцесс, дегидратация, алопеция, шум в ушах, легочная эмболия. **Производитель.** Патеон Франция, Франция (Patheon France, France). Дата последнего пересмотра инструкции: 05.06.2018. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к полной версии инструкции по применению лекарственного средства. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.drlez.com.ua>.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27.

2. Инструкция для медицинского применения препарата Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.drlez.com.ua>

Представительство «Ипсен Фарма», Украина, 04119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 27Т. Тел.: +38 044 502-65-29; www.ipсен.ua.

 **IPSEN**
Innovation for patient care

СМХ-UA-000006

КІТРУДА®

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



I лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 $\geq 50\%$, при відсутності мутацій EGFR та/або ALK¹⁰**

I лінія – в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплазмобластичного НДРЛ¹⁰

II лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 $\geq 1\%$, після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK¹⁰



I лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми¹⁰



Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії¹⁰



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/neu¹⁰



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 іринотеканом¹⁰



Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини¹⁰



Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином¹⁰

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 платини¹⁰

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, 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 меланомою. 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.

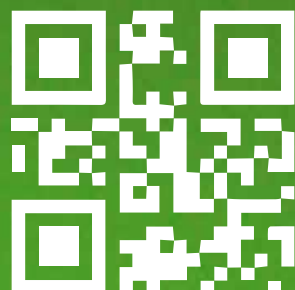
ONCO-1248001-0003



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, пишіть 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 ВИЖИВАННЯ¹⁻⁹

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 І лінії в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного 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 гастроезофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 (combined positive score (CPS) ≥ 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/neu. **Протипоказання.** 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 карциномою, 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 карциномою 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.

**ПРОРІВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ^{1,2}**

**ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ^{5,6}**

ІБРАНС
палбоцикліб

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹

✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років
медіани ВБП у першій лінії терапії³**

✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює
медіану ВБП у другій лінії терапії⁴**

мРМЗ - метастатичний рак молочної залози

HR - рецептор гормону

HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2

¹мається на увазі лікування ER+/HER2- мРМЗ

²мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій

NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій¹

ВБП – виживаність без прогресії

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1; 2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf from 27.03.2017. 2. The U.S. Food and Drug Administration News Release. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm> from 22.03.2017. 3. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 4. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425-39. 5. Наказ МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017. 6. Додаток 1 до Наказу МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017.

ІБРАНС (IBRANCE®) - 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу.

Коротка інструкція для медичного застосування. Покази до застосування. Ібранс показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози: в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі і перименопаузі, ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-релізінгового гормону (ЛГРГ). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату Ібранс становить 1 капсула по 125 мг, що застосовується перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозолу. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом і летрозолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу Ібрансу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта змусило або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози. Перше зниження дози 100 мг/добу, друге зниження дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування. До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1000/\text{мм}^3$ і тромбоцитів $\geq 50000/\text{мм}^3$. Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснулі або мають інші пошкодження. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій. **Побічна дія:** Найбільш поширені побічні реакції ($\geq 20\%$) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, анемія, підвищена втомлюваність та інфекції. Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 34,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям не досліджувалися. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійний метод контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. **Особливості застосування:** Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів ароматази. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним вісцеральним захворюванням не досліджувалися. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки Ібранс чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, індінавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, теллапревіром, телітроміцином та вориконазолом). Під час лікування препаратом Ібранс слід уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, ензалутамідом та звіробоем продірявленим). На основі даних, отриманих у in vitro дослідженнях, очікується, що палбоцикліб пригнічує активність транспортерів P-глікопротеїну (P-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-gp (наприклад з дигоксином, дабігратаном, колхіцином, правастатином) або BCRP (наприклад з розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є високоселективним, оборотним інгібітором цикліназної кінзи (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03, Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017, №123 від 24.01.2018.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

За додатковою інформацією звертатись:
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50
www.pfizer.com

Pfizer Oncology

Палбоцикліб: сучасні можливості в лікуванні гормоночутливого раку грудної залози

7-8 вересня у м. Кам'янці-Подільському на честь 70-річчя заснування онкологічної служби Хмельницької області відбулася медична наукова конференція «Подільські дні онкології». Лікарі-онкологи з різних регіонів України мали змогу обговорити проблемні питання онкологічної допомоги, сучасні методи діагностики злоякісних новоутворень і найновіші тенденції в розвитку підходів до лікування. Доповідь, присвячену новій стратегії лікування гормоночутливого раку грудної залози (РГЗ), в рамках конференції презентувала лікар-хіміотерапевт, керівник наукового відділу «Клініки Спіженка», кандидат медичних наук, доцент Дінара Есенбенківна Риспаєва.



Д.Е. Риспаєва

Метастатичний РГЗ (мРГЗ) продовжує залишатися невиліковним захворюванням і на цей час розглядається як хронічний процес, що вимагає тривалого лікування з періодичною заміною одних видів терапії на інші. Саме тому найважливішою метою лікування мРГЗ є не тільки збільшення тривалості життя, а й збереження та покращення його якості.

Основою лікування позитивного за рецепторами естрогенів (ER+) HER2-негативного мРГЗ є послідовна гормонотерапія (ГТ). Вона характеризується значно меншою токсичністю, ніж хіміотерапія (ХТ), і забезпечує порівнянні показники виживаності.

Утім, незважаючи на багаторічні дослідження у сфері ГТ мРМЖ, до останнього часу не вдалося подолати певне плато терапевтичних можливостей: медіана виживаності без прогресування (ВБП) коливалася від 6 міс при терапії тамоксифеном до 12 міс в окремих дослідженнях інгібіторів ароматази, а медіана загальної виживаності (ЗВ) становила близько 3 років. Ситуація дещо змінилася з появою інгібітора mTOR еверолімусу: при додаванні до екземестану він збільшував ВБП, проте істотно не впливав на ЗВ.

Справжнім проривом у лікуванні гормоночутливого РГЗ стало відкриття механізмів регуляції клітинного циклу за участю циклінзалежних кіназ (cyclin-dependent kinase, CDK). CDK — це велике сімейство серин-треонінових кіназ, які діють спільно з білками-партнерами (циклінами). Гіперактивація CDK 4 і 6 типу (CDK4/6) призводить до ініціації проліферації шляхом гіперфосфорилування білка ретинобластоми (pRb) з подальшим вивільненням раніше блокованих транскрипційних факторів і переходом від фази росту (G1) до фази реплікації (S) ДНК і подальшої клітинної прогресії. При РГЗ з експресією ER втрата контролю над CDK4/6 є ключовим механізмом естрогеннезалежної активації нижчих сигнальних шляхів і, відповідно, розвитком резистентності до ГТ.

Відкриття механізмів регуляції клітинного циклу за участю CDK було удостоєне Нобелівської премії 2001 року

в галузі медицини і зрештою привело до створення першого інгібітора CDK4/6 — палбоциклібу (Ібранс, Pfizer). Результати доклінічних досліджень показали, що подвійне інгібування CDK4/6 і сигнального шляху ER створює синергічний ефект, дозволяючи блокувати ріст клітинних ліній ER-позитивного РГЗ у фазі G1 і запобігати розвитку резистентності.

У дослідженні II фази PALOMA-1 було встановлено, що додавання палбоциклібу до летрозолу в 1-й лінії терапії ER+ HER2- мРГЗ у жінок в періоді менопаузи достовірно покращує ВБП, частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), тривалість об'єктивної відповіді і частоту клінічної відповіді. Специфічним і найбільш частим небажаним явищем у комбінованій групі була нейтропенія, пов'язана з впливом інгібітора CDK4/6 на клітини-попередники в кістковому мозку, однак цей побічний ефект був передбачуваним, добре керованим і не призводив до серйозних ускладнень.

У лютому 2015 р. на підставі результатів дослідження PALOMA-1 Управління за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) за прискореною процедурою схвалило палбоцикліб для застосування в комбінації з летрозолом у 1-й лінії системної терапії поширеного або метастатичного РГЗ у жінок в постменопаузальному періоді.

У 2016 р. були представлені перші результати аналогічного за дизайном і популяцією пацієнток багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази PALOMA-2. У дослідження було включено 666 хворих, яких у співвідношенні 2:1 рандомізували на дві групи: палбоцикліб + летрозол і плацебо + летрозол. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними точками — ЗВ, ЧОВ, клінічна відповідь і безпека.

Представлені результати відповідали отриманим раніше даним. Медіана ВБП була достовірно більшою при комбінованій терапії і становила 24,8 міс проти 14,5 міс для летрозолу (відносний ризик — ВР — 0,58; $p < 0,000001$). ЧОВ досягла, відповідно, 42,1 проти 34,7% ($p = 0,031$) у всій

популяції пацієнток і 55,3 проти 44,4% ($p = 0,013$) у хворих з вимірюваними вогнищами. Клінічна відповідь також реєструвалася частіше в комбінованій групі: 84,9 проти 70,3 ($p < 0,0001$). Аналіз підгруп показав, що палбоцикліб статистично та клінічно значимо збільшував ВБП у всіх підгрупах пацієнток.

Перспективною стратегією 2-ї лінії терапії гормоночутливого мРГЗ є комбінування палбоциклібу з фулвестрантом (антиестрогеном). У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази PALOMA-3 вивчали ефективність і переносимість цієї комбінації у пацієнток з ER+ HER2-мРГЗ з прогресуванням на тлі попередньої ГТ ($n = 521$). Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними — ЗВ, ЧОВ, клінічна відповідь (об'єктивна відповідь + стабілізація > 24 тиж), а також якість життя і безпека. У дослідження включали пацієнток незалежно від менопаузального статусу; жінкам у пременопаузі додатково призначали гозерелін.

У групі з палбоциклібом медіана ВБП сягала 9,5 міс у порівнянні з 4,6 міс при монотерапії фулвестрантом (ВР 0,46; $p < 0,0001$), клінічна відповідь відзначалась у 34 і 19% пацієнток відповідно ($p < 0,001$). У подальшому результати незалежного сліпого центрального контролю ефективності підтвердили статистично і клінічно значиме збільшення ВБП при додаванні палбоциклібу до фулвестранту порівняно з однією ГТ.

Важливо, що вихідний менопаузальний статус не впливав на ефективність лікування палбоциклібом: медіана ВБП була майже однаковою у пацієнток в пре-/перименопаузі та постменопаузі (ВР 0,44 і 0,41 відповідно). Це обґрунтовує застосування зазначеної стратегії в широкій популяції хворих на ER+ мРГЗ. Крім того, підгруповий аналіз продемонстрував перевагу комбінації палбоцикліб + фулвестрант у пацієнток із вісцеральними і невісцеральними метастазами, незалежно від чутливості до попередньої ГТ, статусу рецепторів прогестерону (PR), характеру і кількості ліній попереднього лікування.

Терапевтичні можливості палбоциклібу в лікуванні було продемонстровано на прикладі з клінічної практики.

Під спостереженням перебувала пацієнтка 1980 р.н. з діагнозом раку лівої грудної залози, cT2NxM1 (кістки, печінка), IV стадія. Патологістологічний висновок (трепан-біоптат) від 14.09.2015 р.: інвазивна протокова карцинома, G2. Імуногістохімічне дослідження від 16.09.2015 р.: ER(+) 80%, PR(+) 70%, HER2/neu (0), Ki67 18%. Мутацій BRCA 1/2 не виявлено.

У вересні 2015 р. у зв'язку з патологічним переломом шийки лівої стегнової кістки була проведена дистанційна променева терапія (ПТ) на лівий кульшовий суглоб (сумарна вогнищева доза — СВД — 30 Гр) з подальшим призначенням ГТ (тореміфен + гозерелін).

У лютому 2016 р. були виявлені нові вогнища в печінці. Призначено ХТ за схемою АТ (доксорубіцин + доцетаксел) 6 циклів, деносумаб, потім тореміфен + гозерелін.

У серпні 2016 р. з'явилися нові вогнища у кістках скелета; наявні множинні метастази в печінці.

У вересні 2016 р. проведена ПТ на кістки таза справа та праву стегнову кістку (СВД 30 Гр), призначено ХТ (бевацизумаб + карбоплатин) 3 цикли, деносумаб, ГТ.

Станом на грудень 2016 р. — позитивна динаміка, солітарне вогнище в печінці (радіохірургічне втручання, сумарна доза 45 Гр), в кістках — початок склерозування.

У березні 2017 р. на тлі ГТ розвинулися нові вогнища в печінці, призначено ХТ за схемою ТС (доцетаксел + циклофосфамід) + деносумаб.

Комп'ютерна томографія (травень 2017 р.) показала солітарне вогнище в печінці.

У червні 2017 р. було розпочато ГТ (летрозол + гозерелін) в комбінації з палбоциклібом (Ібранс). Також пацієнтка продовжувала лікування деносумабом.

Позитронно-емісійна томографія з КТ (ПЕТ/КТ), проведена того ж місяця, екстрамарна метаболічно активної тканини не виявила; у лівій грудній залозі залишався вузол з SUVmax 1,17 (рис.).

У вересні 2017 р. екстрамарна метаболічно активної тканини за даними ПЕТ/КТ не виявлено, метаболічна активність вузла в лівій грудній залозі знизилась (SUVmax 0,86), що було розцінено як повна відповідь.

06.10.2017 р. пацієнтці було проведено лампектомію лівої грудної залози та двосторонню аднексектомію з подальшою ПТ на регіонарні лімфатичні вузи та шляхи лімфовідтоку.

3 грудня 2017 р. і дотепер пацієнтка продовжує лікування летрозолом, палбоциклібом і деносумабом. Контрольні ПЕТ/КТ-дослідження у березні та вересні 2018 р. метаболічно активної тканини не виявили (рис.).

Таким чином, наведений клінічний випадок демонструє, що при ER/PR-позитивному HER2-негативному мРГЗ комбінація ГТ і палбоциклібу здатна забезпечувати швидку та повну відповідь і її тривале збереження.

Список літератури знаходиться в редакції.

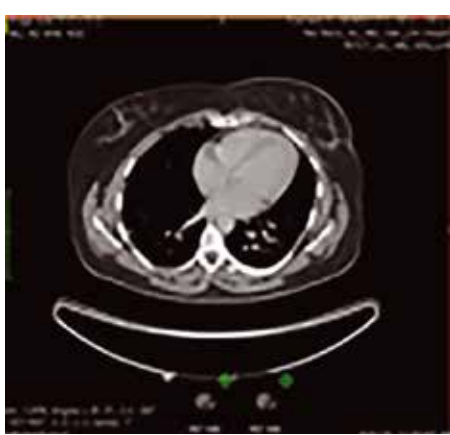
Підготував Олександр Гладкий

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі. Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.

PP-IBR-UKR-0009



Червень 2017 р.



Вересень 2018 р.

Рис. ПЕТ/КТ на початку лікування та після 15 міс комбінованої терапії летрозолом та палбоциклібом

Месяц повышения осведомленности в отношении рака молочной железы

Ежегодно в октябре в разных странах мира проводится месяц повышения осведомленности в отношении рака молочной железы (РМЖ) с целью привлечения внимания к проблеме его раннего выявления и лечения, а также оказания паллиативной помощи при этой болезни.

На сегодняшний день РМЖ является самым распространенным видом рака среди женщин во всем мире, как в развитых, так и в развивающихся странах. В странах с низким и средним уровнем дохода на протяжении последних лет заболеваемость устойчиво повышается, что связано с ростом ожидаемой продолжительности жизни, возрастающей урбанизацией и принятием западного образа жизни.

В настоящее время нет достаточных данных о причинах развития РМЖ, поэтому раннее выявление остается краеугольным камнем в борьбе с этой болезнью. При раннем выявлении РМЖ, надлежащих диагностике и лечении пациентку можно излечить с высокой степенью вероятности. Однако при позднем выявлении лечение часто бывает неэффективным.

Большинство случаев смерти происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, где РМЖ диагностируется преимущественно на поздних стадиях, в основном из-за отсутствия осведомленности в отношении важности раннего выявления и из-за преград в доступе к службам здравоохранения.

Всемирная организация здравоохранения способствует проведению комплексных программ, направленных на борьбу с РМЖ, в качестве составной части национальных планов по борьбе с раком. Рекомендуются стратегии раннего выявления РМЖ для стран с низким и средним уровнем дохода являются обеспечение осведомленности в отношении ранних признаков и симптомов и клиническое обследование молочной железы (МЖ) в демонстрационных пунктах. Маммография является дорогим видом скрининга, практически осуществимым только в странах с надлежащей инфраструктурой здравоохранения, для которых доступно проведение долгосрочных программ.

<http://www.who.int>

У женщин с повышенным риском развития РМЖ проведение МРТ дважды в год может быть более информативным, чем ежегодная маммография

Исследование показывает, что для выявления опухоли на ранних стадиях у молодых женщин с высоким риском развития РМЖ скрининг с помощью МРТ дважды в год имеет преимущество над ежегодной маммографией.

С 2004 по 2016 год в исследование было включено 295 женщин с высоким риском развития РМЖ, включая 157 женщин с генетической мутацией, связанной с РМЖ:

- у 75 женщин — мутация *BRCA1*;
- у 61 женщины — мутация *BRCA2*;
- у 23 женщин — мутация *CDH1*.

Другие факторы, связанные с высоким риском развития РМЖ: протоковая карцинома *in situ* (DCIS) или РМЖ до 35 лет в анамнезе; РМЖ в возрасте до 50 лет в семейном анамнезе (у матери или сестры).

Всем женщинам проводили физикальное обследование МЖ и МРТ каждые 6 мес, а также цифровую маммографию каждые 12 мес на протяжении всего периода исследования.

В целом РМЖ был обнаружен в 17 случаях, 4 из которых представляли собой DCIS, а 13 — раннюю стадию инвазивного РМЖ. Лимфатические узлы не были поражены ни в одном случае. Все обнаруженные опухоли были <1 см (в среднем 0,61 см).

В 15 случаях РМЖ был диагностирован у женщин с известными мутациями, ассоциированными с РМЖ: в 11 — мутация *BRCA1*, в 3 — мутация *BRCA2*, в 1 — мутация *CDH1*.

После лечения все женщины, у которых был диагностирован РМЖ, не имели никаких признаков заболевания.

Как отметил один из авторов исследования, профессор Walter L. Palmer (Медицинский центр Чикагского университета), эти результаты впервые демонстрируют, что агрессивный РМЖ можно выявить на ранней стадии, без чрезмерного количества повторных обследований или биопсий.

Такой подход хорошо зарекомендовал себя для раннего выявления инвазивного РМЖ у женщин с генными мутациями. Большинство современных рекомендаций по скринингу для женщин с высоким риском развития РМЖ указывают на необходимость проведения МРТ один раз в год, в дополнение к ежегодной маммографии и физикальному обследованию МЖ. В то же время маммография неинформативна в 40% случаев, это касается пациенток с повышенной плотностью МЖ, а также значительным риском развития злокачественного новообразования. В свою очередь, МРТ более чувствительна и позволяет обнаруживать инвазивные опухолевые заболевания МЖ на ранних стадиях, однако этот подход является слишком затратным для рутинного скрининга.



«Главная цель нашего исследования заключалась в определении подхода к диагностике у женщин с наиболее высоким риском, — говорит соавтор исследования, профессор Mary Claire King из Вашингтонского университета. — Скрининг у женщин с мутациями *BRCA1* или *BRCA2* должен отличаться от такового у женщин без мутаций в этих генах, и крайне важно проводить интенсивное наблюдение за здоровыми женщинами с мутациями *BRCA1* или *BRCA2*».

Guindalini R.S. et al. Intensive surveillance with bi-annual dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging downstages breast cancer in *BRCA1* mutation carriers. Clin Cancer Res, 2018

Ученые обнаружили механизм лекарственной устойчивости при РМЖ и раке яичника

Эксперты прогнозируют, что в 2018 г. будет диагностировано около 288 000 новых случаев РМЖ и рака яичника. Значительная часть этих видов рака вызвана дефектами в двух составляющих генома человека — генах, известных как *BRCA1* и *BRCA2*. По оценкам, мутация *BRCA1* связана примерно с 72% риском развития РМЖ и 44% риском развития рака яичника в возрасте до 80 лет.

Одним из методов лечения РМЖ и рака яичника является применение ингибиторов PARP. Действие этих препаратов направлено на дефекты репарации, которые делают опухоли с определенными мутациями особо агрессивными. Ученые из лаборатории Titia de Lange обнаружили молекулярные механизмы, с помощью которых некоторые виды рака, связанные с дефектами в гене *BRCA1*, уклоняются от действия противоопухолевых препаратов.

Оба гена являются опухолевыми супрессорами и кодируют белки, необходимые для правильного восстановления молекулы ДНК после двунитевых разрывов. Без генов *BRCA* репарация ДНК не происходит должным образом, что связано с риском возникновения большого количества мутаций и, как следствие, развития онкологического заболевания.

В последние годы разработка новых препаратов — ингибиторов PARP позволила влиять на клетки с этими генетическими дефектами. Препараты стимулируют образование двунитевых разрывов; клетки с дефицитом *BRCA* не способны должным образом «отремонтировать» эти разрывы и погибают.

В течение последнего десятилетия ученые выяснили, что утрата белка 53BP1 позволяет клеткам с дефицитом *BRCA1* преодолеть присущий им дефект и должным образом восстановить двунитевые разрывы. Этот тип резистентности может возникать как во время, так и после лечения ингибиторами PARP, когда опухолевые клоны образуются после мутации, связанной с утратой 53BP1.

Однако не было известно, почему потеря этого белка дает опухолевым клеткам такое преимущество.

Чтобы произошло восстановление молекулы ДНК, сначала нужно вырезать одну нить «сломанной» двойной спирали. В экспериментах команда из лаборатории Titia de Lange выявила, что белок 53BP1 помогает противодействовать процессу обрезки, переписывая участки рыхлых нитей ДНК. В *BRCA1*-дефицитных опухолевых клетках после воздействия ингибиторов PARP функция переписки 53BP1 приводит к дефектному восстановлению ДНК и смерти опухолевых клеток. Тем не менее некоторым из этих клеток удается избежать действия препаратов посредством утраты 53BP1.

Понимание функции 53BP1 и его роли в резистентности к лекарственным средствам является основой для усовершенствования терапии ингибиторами PARP. Следующим этапом станет разработка скрининговых тестов для определения опухолей, которые лучше всего отвечают на применение ингибиторов PARP.

Mirman Z. et al. 53BP1-RIF1-shieldin counteracts DSB resection through CST- and Polα-dependent fill-in. Nature, 2018.

Ожирение и дефицит витамина D могут указывать на повышенный риск развития РМЖ

Как известно, такие факторы риска, как раннее половое созревание, поздняя менопауза, первая беременность в позднем возрасте, отсутствие беременности, ожирение и наследственность, связаны с развитием РМЖ. Витамин D является важным звеном формирования здоровой костной ткани, однако роль его концентрации в развитии РМЖ продолжает обсуждаться. В новом исследовании подтверждается предположение о том, что витамин D может снижать риск развития и смертность от РМЖ, особенно у женщин с более низким индексом массы тела.

В исследовании, в котором приняли участие более 600 женщин из Бразилии, установлено, что витамин D может снизить риск развития рака, препятствуя клеточной пролиферации. Ученые пришли к выводу, что женщины в постменопаузальном периоде подвержены дефициту витамина D, а также имеют более высокие показатели массы тела на момент постановки диагноза РМЖ, чем женщины той же возрастной группы без рака. Аналогичные исследования также продемонстрировали связь между уровнем витамина D и смертностью от РМЖ. У женщин с самой высокой концентрацией витамина D уровень смертности от РМЖ на 50% ниже, чем у женщин с наименьшей концентрацией этого витамина. Таким образом, уровень витамина D должен быть восстановлен до нормальных значений у всех женщин с РМЖ.

www.sciencedaily.com

Исследователи занимаются разработкой полностью автоматизированной программы анализа медицинских изображений для выявления опухолей МЖ

Исследователи из Австралийского института машинного обучения Университета Аделаиды Gabriel Maicas Suso и Gustavo Carneiro работают над созданием полностью автоматизированной программы анализа медицинских изображений для выявления опухолей МЖ. Программа использует уникальный стиль для фокусировки на пораженной области.

Подобно тому, как в видеоигре Tetris происходит управление геометрическими фигурами в пространстве, эта программа использует зеленый квадрат для навигации и поиска по изображению груди, чтобы найти повреждение. Цвет квадрата меняется на красный, если обнаружено отклонение от нормы.

Испытания показывают, что этот уникальный подход позволяет обнаруживать поражение в 1,78 раза быстрее, чем существующие методы выявления РМЖ, а результаты столь же точны. Исследователи создали эту программу, применяя метод глубинного обучения, когда компьютеры и машины учатся выполнять сложные задачи, не будучи запрограммированными людьми. В результате программа может самостоятельно анализировать ткань МЖ.

Несомненно, необходимы дальнейшие исследования до того, как программа будет использована в клинической практике. Конечной целью является широкое применение этого метода радиологами. Как отметил профессор Gustavo Carneiro, искусственный интеллект играет важную роль в визуализации, а потенциал его использования безграничен.

www.news-medical.net

Подготовила Екатерина Марушко



ONCOLOGY

Прагнемо
подолати рак разом15 вересня – ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ
БОРОТЬБИ
З ЛІМФОМОЮТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11
тел.: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/ABC/0448/0023a

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб**ТЕЦЕНТРИК®**

Склад: діюча 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 місцевим поширенням або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не можна призначити цисплатиновісну 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/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогених тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлинноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів. **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 болюсно. **Побічні реакції.** Уротеліальна карцинома (Пацієнти з непереносимістю цисплатину, а також з місцевим поширенням 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, пневмонія, підвищення температури та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. 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 NUA/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 звертатись за телефоном: +38044 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com

Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: 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



UA/TCV/1886/0005 (1)

З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

Новые возможности лечения пациентов

с распространенной почечноклеточной карциномой

Э.А. Стаховский, А.Э. Стаховский, А.А. Ковалев и др. 3, 22-23

Палбоцикліб: сучасні можливості

в лікуванні гормоночутливого раку грудної залози

Д.Е. Риспаєва 7

Месяц повышения осведомленности

в отношении рака молочной железы. 8

У хворих на рак шийки матки парекоксиб ефективно

зменшує післяопераційні біль та імуносупресію 9

Вплив атезолізумабу на довготривалу

виживаність пацієнтів

із недрібноклітинним раком легені 11

На ринку України з'явиться інноваційний препарат

для лікування пацієнтів з метастатичним

колоректальним раком. 13

Подільські дні онкології

3 нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби Хмельницької області

Н.В. Андрійчук, О.О. Ковальов, Р.М. Пономарчук та ін. 14-15

Нейропатичний біль в онкології: роль прегабаліну. 17

Еверолімус у комбінації з ендокринною терапією

у жінок в постменопаузі з поширеним

ER-позитивним HER2-негативним

раком молочної залози. 19-20

Рибоцикліб – первый и единственный

ингибитор CDK4/6, который одобрен в США

в качестве первой линии терапии рака молочной железы

у женщин в пременопаузе, а также в качестве

стартовой терапии в сочетании

с фулвестрантом у женщин в постменопаузе. 21

Первичная конечная точка достигнута

в исследовании SOLAR-1 по изучению

альфа-специфического ингибитора PI3K алпелисиба

у пациентов с распространенным HR+ HER2-

раком молочной железы и мутацией PIK3CA

..... 21

Грибоподобный микоз і синдром Сезарі

Випадки з клінічної практики дерматопатолога

А.В. Калмикова 24-25

Сучасні досягнення

у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту

О.О. Колесник, П.С. Крахмальов, А.В. Лукашенко та ін. 32-34

Кабометикс® (кабозантиніб) зареєстрований в Україні 35

У New England Journal of Medicine опубліковані результати

дослідження CELESTIAL щодо застосування кабозантинібу

у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою 35

Принципи застосування еверолімусу

у складі комбінованої терапії

при метастатичному гормон-рецепторпозитивному

раку молочної залози 36-38

Імунотерапія в лікуванні злоякісних новоутворень:

теорія та досвід

Я.В. Шпарик, Т.В. Рослякова, Б. Зарич 39

Рак молочной железы: современные подходы

к профилактике, диагностике и лечению

Е. Колесник, И. Смоланка, А. Гурандо и др. 40-41

Пембролізумаб (Кітруда®) отримав схвалення EMA та FDA

для призначення в комбінації з хіміотерапією

у першій лінії лікування неплоскоклітинного

недрібноклітинного раку легень 41

Возможности канцеропревенции

при воспалительных заболеваниях кишечника:

что мы можем предложить пациентам уже сегодня? 42-43

Бібліотека онколога 44

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Рекомбинантный человеческий тромбopoэтин

повышает эффективность применения комбинации

циклофосфамида в средних дозах и гранулоцитарного

колониестимулирующего фактора с целью мобилизации

стволовых клеток периферической крови у пациентов

с множественной миеломой

Когортное исследование

G. Wang, W. Chen, Y. Wu и др. 27-29

Лікування хронічного мієлолейкозу

(за рекомендаціями European LeukemiaNet) 31

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Нобелевскую премию 2018 года в области

физиологии и медицины присудили

за открытие терапии онкологических заболеваний

путем ингибирования негативной

регуляции иммунной системы 48-49

Вплив атезоліумабу на довготривалу виживаність пацієнтів із недрібноклітинним раком легені

Рак легені є провідною причиною онкологічної смертності у світі, причому частка недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) становить близько 85% [1]. Незважаючи на заходи, спрямовані на раннє виявлення, у більшості пацієнтів при первинній діагностиці раку легені фіксують поширену або метастатичну форму захворювання. Прогноз у таких пацієнтів залишається невтішним: за деякими оцінками, 5-річна загальна виживаність (ЗВ) становить лише 16%. Близько 30% пацієнтів не відповідають на лікування першої лінії, а у пацієнтів, які були чутливі до лікування спочатку, у середньому через 5 міс розвивається резистентність до протипухлинних препаратів [2]. Проте останніми роками відбулися значні зрушення у лікуванні НДКРЛ у другій лінії – в арсеналі терапевтичних опцій з'явилися нові варіанти, включаючи інгібітори імунних контрольних точок та антиангіогенні засоби [3].

На XVIII Міжнародній конференції з раку легені IASLC, яка відбулась у Японії (2017 р.), були представлені дані довготривалої виживаності на фоні терапії другої/третьої лінії атезоліумабом у хворих на НДКРЛ. Атезоліумаб – гуманізоване, модифіковане моноклональне антитіло IgG1, що діє на програмований ліганд смерті клітин 1 (PD-L1), блокуючи його взаємодію з PD-1 і B7.1. Він продемонстрував перевагу у ЗВ над доцетакселом у рандомізованому дослідженні II фази POPLAR у пацієнтів із поширеним НДКРЛ. У дослідження були включені пацієнти з НДКРЛ, у яких прогресування відбулося після застосування платиновмісних комбінацій. Пацієнти були рандомізовані на групи атезоліумабу (1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні) та доцетакселу (75 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні), лікування тривало до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Пацієнти були стратифіковані залежно від експресії PD-L1 пухлинними клітинами (ТС), гістологічного типу, а також кількості ліній попередньої хіміотерапії. Імуногістохімічно визначали кількість пухлинних клітин (ТС0 <1%, ТС1 – 1-5%, ТС2 – 5-50% і ТС3 >50%) та лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, – ІС (ІС0 <1%, ІС1 >1-5%, ІС2 – 5-10%, ІС3 <10%), які експресують PD-L1.

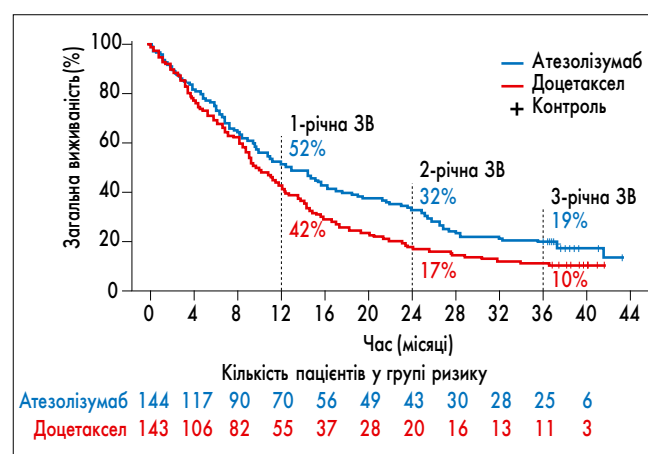


Рис. 1. Загальна виживаність і тривалість відповіді у дослідженні POPLAR

У дослідження були включені 287 пацієнтів, у 34% з яких був плоскоклітинний рак; 66% отримали тільки одну лінію хіміотерапії. За даними аналізу дослідження POPLAR, 2- та 3-річна виживаність пацієнтів, які отримували атезоліумаб або доцетаксел, становила 32% проти 17% і 19% проти 10,0% відповідно (рис. 1). Довгострокові переваги щодо ЗВ на фоні терапії атезоліумабом спостерігались у всіх підгрупах пацієнтів. Хоча найбільший показник ЗВ на фоні терапії атезоліумабом зареєстрований у підгрупі ТС3 або ІС3 (2-річна ЗВ – 41,7% проти 19,9%; 3-річна ЗВ – 37,5% проти 14,9%), у підгрупі ТС0 та ІС0 також спостерігалось збільшення довготривалої ЗВ на фоні прийому атезоліумабу порівняно з доцетакселом (2-річна ЗВ – 25,0% проти 6,8%; 3-річна ЗВ – 20,5% проти 6,8%). Для плоскоклітинного раку (2-річна ЗВ – 32,7% проти 7,8%; $p=0,002$; 3-річна ЗВ – 9,4% проти 5,2%) та неплоскоклітинного гістологічного типу (2-річна ЗВ – 32,2% проти 21,1%; 3-річна ЗВ – 23,3% проти 12,4%) атезоліумаб однаково продемонстрував покращення результатів. У популяції ІТТ частота загальної відповіді в обох групах становила 15%, однак середня тривалість відповіді була втричі довшою у групі атезоліумабу: 22,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 11,6-31,1) проти 7,2 міс (95% ДІ 5,8-12,2). Сім із 11 пацієнтів, які перейшли поріг 3-річної виживаності у групі доцетакселу,

у подальшому отримували терапію анти-PD-L1/PD-1 агентами за межами протоколу.

Порівняно з доцетакселом атезоліумаб демонструє істотне збільшення показників 2- та 3-річної виживаності хворих на НДКРЛ, у яких прогресування відбулося на фоні цисплатинвмісної хіміотерапії незалежно від експресії PD-L1 [4]. Ефект від застосування атезоліумабу корелює з експресією PD-L1 пухлинними клітинами та лімфоцитами, які інфільтрують пухлину, і є довготривалим. Ці результати узгоджуються з показниками довготривалої ЗВ у дослідженні III фази OAK (Satouchi, WCLC-2017).

OAK являє собою відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази з оцінювання ефективності та безпечності застосування атезоліумабу порівняно з доцетакселом. У дослідженні брали участь 1225 пацієнтів із плоскоклітинним і неплоскоклітинним НДКРЛ, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 незалежно від PD-L1-статусу. У першій групі пацієнти отримували атезоліумаб (1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні) до прогресування захворювання або втрати клінічної користі, у другій групі – доцетаксел (75 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні) до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Комбінована кінцева точка дослідження включала показники ЗВ перших 850 пацієнтів (популяція ІТТ) та в підгрупі, відібраної для первинного аналізу за PD-L1-статусом. Аналіз, проведений М. Satouchi та співавт., включав тільки пацієнтів, які досягли довготривалої виживаності – більше 24 міс.

Так, показники 2-річної виживаності були вищими у групі атезоліумабу порівняно з доцетакселом – 31% проти 21% відповідно. Після спостереження протягом 26 міс у групі атезоліумабу 119 пацієнтів досягли 2-річної виживаності та 279 пацієнтів її не досягли, тоді як у групі доцетакселу ці показники становили 77 проти 299 відповідно.

У групі атезоліумабу пацієнти, які досягли довготривалої виживаності, мали переважно неплоскоклітинний НДКРЛ, а також високу експресію PD-L1. У групі атезоліумабу серед пацієнтів, які досягли 2-річної виживаності, частота об'єктивної відповіді була вищою – 39,5% проти 5% (рис. 2). Пацієнти, які досягли довготривалої виживаності, отримували атезоліумаб у середньому протягом 18,0 міс [5].

Ці результати ще раз підтверджують перевагу у довготривалій виживаності на фоні терапії атезоліумабом порівняно з доцетакселом. Окрім відомих прогностичних факторів (неплоскоклітинний гістологічний тип, жіноча стать, функціональний статус за шкалою ECOG 0), подальше використання атезоліумабу після

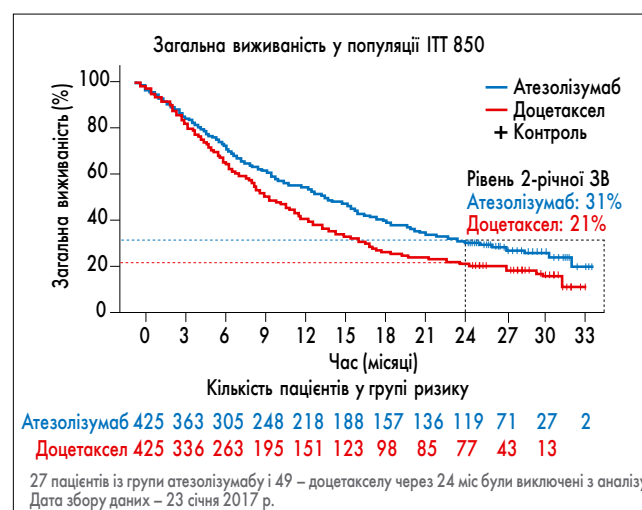


Рис. 2. Дворічна загальна виживаність у дослідженні OAK

прогресування також сприяло довготривалій виживаності [6].

У 20-40% пацієнтів із раком легені відбувається метастазування у головний мозок (ГМ), що істотно погіршує прогноз. Оскільки виживаність пацієнтів на фоні терапії атезоліумабом незалежно від PD-L1-статусу значно зростає, постає питання щодо безпечності та ефективності імунотерапії у пацієнтів із раком легені та метастазами у ГМ. Проведено великий аналіз даних досліджень PCD4989g, BIRCH, FIR, POPLAR та OAK, у яких оцінювали ефективність і безпеку застосування атезоліумабу у другій лінії терапії НДКРЛ серед пацієнтів із метастазами у ГМ і без них.

Загальна когорта включала 1452 пацієнти, 79 (5%) з яких мали метастази у ГМ. Частота всіх небажаних реакцій, у тому числі тяжкого ступеня, була подібною у хворих з/без метастазів у ГМ. Неврологічні небажані реакції реєструвалися частіше у пацієнтів із метастазами. Про неврологічні небажані явища 4-5 ступеня, пов'язані з лікуванням, у пацієнтів із метастазами у ГМ не повідомлялося. Найбільш поширеним неврологічним небажаним явищем, пов'язаним із лікуванням, був головний біль (8% пацієнтів із метастазами та 3% пацієнтів без метастазів у ГМ).

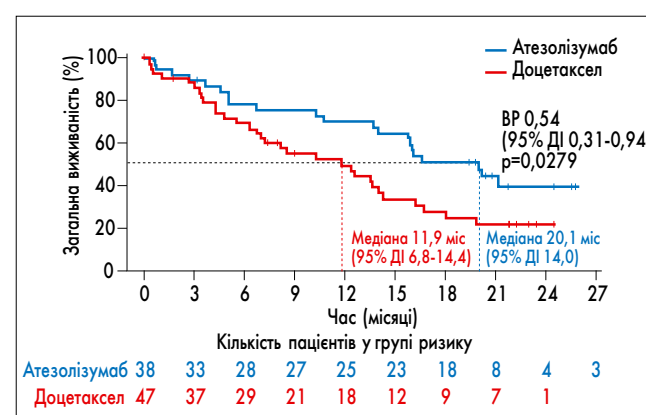


Рис. 3. Аналіз ефективності терапії пацієнтів із метастазами у головний мозок у дослідженні OAK

Субаналіз ефективності лікування проводили у популяції пацієнтів ІТТ ($n=850$) дослідження OAK. Згідно з його результатами в пацієнтів із метастазами у ГМ, які отримували атезоліумаб, ЗВ була майже вдвічі вищою порівняно з пацієнтами, котрі отримували доцетаксел. Атезоліумаб показав перевагу у виживаності порівняно з доцетакселом при метастазах у ГМ (рис. 3): відносний ризик (ВР) 0,54; 95% ДІ 0,31-0,94; медіана ЗВ – 20,1 міс ($n=38$) проти 11,9 міс ($n=47$). Ризик виникнення нових уражень центральної нервової системи (ЦНС) був нижчим при застосуванні атезоліумабу (ВР 0,42; 95% ДІ 0,15-1,18; середній час до розвитку нового ураження ЦНС – не досягнуто проти 9,5 міс) у пацієнтів із наявними метастазами [7].

Таким чином, атезоліумаб демонструє прийнятний профіль безпеки та ефективності у пацієнтів із НДКРЛ порівняно з доцетакселом навіть у разі метастазування в ГМ, що робить його оптимальною опцією другої лінії терапії.

Література

- Torre L.A. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016.
- Azzoli C.G. et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009.
- Lazzari C. Historical Evolution of Second-Line Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Front Med (Lausanne). 2017.
- Mazieres J. et al. 3-year survival and duration of response in randomized phase II study of atezolizumab (atezo) vs docetaxel (doc) in 2L+ NSCLC (POPLAR). 2018.
- Satouchi et al. Long-Term Survival in Atezolizumab-Treated Patients with 2L+ NSCLC from Ph III Randomized OAK Study. Journal of Thoracic Oncology. 2017.
- Park et al. WCLC. 2017.
- Lukas R.V. et al. Safety and efficacy analyses of atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with or without baseline brain metastases. Annals of Oncology. 2018.

Підготувала Катерина Марушко

Новий препарат для пацієнтів із мКРР,
які раніше проходили лікування

Шанс отримати час для важливих моментів

Лансурф®
трифлуридин/типірацил

Нова можливість терапії попередньо лікованого мКРР

ЛАНСУРФ® (трифлуридин/типірацил) показаний для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

мКРР – метастатичний колоректальний рак.
ЛАНСУРФ, ліцензований для компанії Servier компанією Taiho, розроблений спільно на глобальному рівні та маркетується компаніями на їх відповідних територіях.

Лікарський засіб ЛАНСУРФ, підлягає додатковому моніторингу. **СКЛАД®:** ЛАНСУРФ, 15 мг/6,14 мг, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг трифлуридину та 6,14 мг типірацилу гідрохлориду. ЛАНСУРФ, 20 мг/8,19 мг, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг трифлуридину та 8,19 мг типірацилу гідрохлориду. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА®:** Антинеопластичні засоби, антиметаболіти. Код АТХ L01BC59. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ®:** Трифлуридин – антинеопластичний тимидиновий аналог нуклеозиду, типірацилу гідрохлорид – інгібітор тимидинфосфорилази (TPase). Після проникнення в ракові клітини трифлуридин фосфорилюється тимидинкіназою, потім метаболізується в клітині у субстрат дезоксирибонуклеинової кислоти (ДНК) та вбудовується безпосередньо в ДНК, таким чином порушує функцію ДНК та запобігає проліферації клітин. Проте, після перорального застосування трифлуридин швидко розпадається під дією тимидинфосфорилази та швидко метаболізується. Через це до складу препарату було включено інгібітор тимидинфосфорилази, типірацилу гідрохлорид. **ПОКАЗАННЯ®:** ЛАНСУРФ, показаний для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів. **ПРОТИПОКАЗАННЯ®:** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **ВЗАЄМОДІЯ®:** Слід бути обережними при застосуванні лікарських засобів, які взаємодіють із транспортними нуклеозидів CN11, EN11 та EN12, інгібіторами транспортерів OCT2 та MATE1, субстратами тимидинази людини (наприклад зидовудин), гормональними контрацептивами. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ®:** *Призначення функції кісткового мозку:* Спричиняє підвищення частоти виникнення мієлосуфресії, у тому числі анемії, нейтропенії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Загальний аналіз крові слід проводити до початку лікування та, у разі необхідності, з метою контролю токсичності, але не рідше ніж перед початком кожного курсу лікування. Не слід розпочинати лікування, якщо абсолютне число нейтрофілів становить $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $<75 \times 10^9/\text{л}$ або якщо після проведення попередніх курсів лікування у пацієнта зберігається нагематологічна клінічно значуща токсичність 3 або 4 ступеня тяжкості. Слід вести ретельний нагляд за інфекційними ускладненнями та вживати відповідних заходів згідно з клінічними показаннями. *Вплив на шлунково-кишковий тракт:* Слід вживати, згідно з клінічними показаннями, відповідних протипролівових, протидіарейних та інших заходів. За необхідності слід змінити дозування. *Порушення функції нирок:* Застосовувати препарат у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня або з нирковою недостатністю в кінцевій стадії не рекомендується. Слід частіше контролювати стан пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня на предмет наявності гематологічних токсичних реакцій. *Порушення функції печінки:* Не рекомендується застосовувати у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня. *Протейнурия:* Рекомендується виконувати аналізи сечі за допомогою тест-смужки на предмет виявлення протеїнуї як до початку, так і протягом періоду лікування. *Непереносимість:* Містить лактозу. **ФЕРТИЛЬНІСТЬ, БАГІТНІСТЬ ТА ГОДУВАННЯ ГРУДНО®:** Не рекомендується. **КОНТРАЦЕПЦІЯ®:** Жінки та чоловіки повинні використовувати високоефективні засоби контрацепції під час лікування ЛАНСУРФОм і упродовж 6 місяців після припинення лікування. **ЗДАТНІСТЬ КЕРУВАТИ ТРАНСПОРТНИМИ ЗАСОБИМИ ТА УПРАВЛІТИ МЕХАНІЗМАМИ®:** Під час лікування можуть виникнути втома, запаморочення або нездужання. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ®:** Рекомендована початкова доза препарату ЛАНСУРФ, для перорального застосування у дорослих пацієнтів становить 35 мг/м² двічі на добу у дні з 1-го по 5-ий і з 8-го по 12-ий кожного 28-денного курсу, доки відзначається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності. Доза препарату визначається з урахуванням площі поверхні тіла. Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг/добу. Враховуючи індивідуальну переносимість та профіль безпеки препарату, може виникнути необхідність у корекції дози. Дозволяється виконувати не більше 3 знижень дози до мінімальної дози 20 мг/м² двічі на добу. Не дозволяється підвищувати дозу препарату після її зниження. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ, ПОСІБНИ РЕАКЦІЇ®:** Дуже часто: Нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, зниження апетиту, діарея, нудота, блювання, відчуття втоми. Часто: Інфекція нижніх дихальних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, фебрильна нейтропенія, мікропенія, микоцидоз, гіпозальвуміємія, безсоння, дисгевзія, периферична нейропатія, запаморочення, головний біль, приливи крові, задишка, кашель, біль в абдомінальній ділянці, запор, стоматит, ураження ротової порожнини, гіпербілірубінемія, синдром долонно-підшовної еритродизестазії, висипання, алергія, свербіж, сухість шкіри, протейнурия, преєксія, набряк, запалення слизової оболонки, нездужання, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла. *Нечасто:* Септичний шок, інфекційний ентерит, легенева інфекція, інфекція жовчаних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція яєн, оперізуючий лишай, грибок ураження шкіри стоп, кандидоз, бактеріальна інфекція, інфекція, онкологічний лишай, панцитопенія, гранулоцитопенія, моноцитопенія, еритропенія, лейкоцитоз, зневоднення, гіпергікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, подрага, тривога, нервовистість, дисгевзія, гіперстезія, гіпостезія, парестезія, парестезія, відчуття печіння, лютарія, зниження гостроти зору, нечіткість зору, диплопія, катаракта, кон'юнктивіт, сухість очей, вертіго, відчуття дискомфорту у вухах, стенокардія, аритмія, прискорена серцебиття, ембілія, затримка гіпертензія, артеріальна гіпотензія, легенева емболія, плівчастий випіт, ринорея, дисфонія, біль у носоглотці, носова кровотеча, геморагічний ентероколіт, шлунково-кишкова кровотеча, гострий панкреатит, адит, кишкова непрохідність, часткова кишкова непрохідність, коліт, гастрит, рефлюксовий гастрит, езофагіт, порушення випорожнення шлунка, здуття живота, запалення анального отвору, виразки в ротовій порожнині, диспепсія, гастроинтестинальна рефлюксна хвороба, прокталгія, поліп шкіри, кровоточивість яєн, глосит, періодонтит, ураження зубів, потяг до блювання, метеоризм, запах із рота, гепатотоксичність, розширення жовчаних протоків, екфолюція шкіри, кропив'янка, реакція фоточутливості, еритема, акне, гіпергідроз, пухирі, ураження нігтів, набряк суглобів, артралгія, біль у кістках, міалгія, кістково-м'язовий біль, м'язова слабкість, м'язові спазми, біль у кінцівках, відчуття тяжкості, ниркова недостатність, неінфекційний цистит, порушення сечовивідання, гематурія, лейкоцитурія, порушення менструального циклу, загальне погіршення стану здоров'я, біль, відчуття зміни температури тіла, кохороз, підвищення рівня креатіну в крові, підвищення QT інтервалу на ЕКГ, збільшення міжморозного нормалізованого співвідношення, збільшення активованого часткового тромбoplastинного часу, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, зниження рівня загального білка, підвищення рівня С-реактивного білка, зменшення величини гематокриту. **УПАКОВКА®:** Кожна упаковка містить 20 або 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. * Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНСУРФ, 15 мг/6,14 мг, ЛАНСУРФ, 20 мг/8,19 мг. Р/м UA/16712/01/01-02 від 11.05.2018 № 906.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.

Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Copyright © 2018 ТОВ «Серв'є Україна».
Усі права захищені.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



На ринку України з'явиться інноваційний препарат для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком

ТОВ «Серв'є Україна» повідомляє, що у листопаді 2018 року на фармацевтичному ринку України з'явиться ЛАНСУРФ® (трифлуридин/типірацил) – інноваційний препарат у формі таблеток для перорального застосування для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком.



Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, антиметаболіти.
Код АТХ – L01B C59*.

ЛАНСУРФ® буде доступний у 2 дозуваннях:

- ЛАНСУРФ® 15 мг/6,14 мг (упаковка містить 20 таблеток);
- ЛАНСУРФ® 20 мг/8,19 мг (упаковка містить 20 таблеток)*.

ЛАНСУРФ® показаний для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, яким раніше проводили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF- та анти-EGFR-препаратів*.

Основною стратегією лікування пацієнтів з колоректальним раком є комбіноване застосування хірургічних методів, хіміотерапії та променевої терапії. У першій і другій лініях лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком застосовують стандартні схеми (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI та ін.), а також анти-VEGF- чи анти-EGFR-терапію. Існує потреба в розробленні нових методів терапії для третьої та подальших ліній.

ЛАНСУРФ® – це новий препарат третьої лінії з доведеною ефективністю лікування. В клінічному дослідженні RECOUSE (2015) було показано, що ЛАНСУРФ® достовірно продовжує загальну виживаність і виживаність без прогресування, забезпечує довше підтримання задовільного загального стану пацієнтів та асоціюється з низьким ступенем симптоматичних побічних ефектів**[1].

Рекомендована початкова доза препарату ЛАНСУРФ® для перорального застосування у дорослих пацієнтів становить 35 мг/м² площі поверхні тіла 2 рази на добу у дні з 1-го по 5-й і з 8-го по 12-й кожного 28-денного курсу. У такій дозі препарат застосовують доти, доки відзначається ефект від лікування або виникає неприйнятна токсичність*. Зазвичай на 28-денний цикл потрібно 3 упаковок препарату.

ЛАНСУРФ® включено в основні міжнародні протоколи (ESMO, NCCN) для третьої-четвертої ліній лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком [2, 3].

Сподіваємось, ЛАНСУРФ® знайде своє місце у вашій практиці та зможе допомогти пацієнтам жити довше, зберігаючи задовільний загальний стан і можливість для подальшої терапії.

З повагою, Мішель Ешенбреннер,
генеральний директор ТОВ «Серв'є Україна»

Література

1. Mayer R.J., Van Cutsem E., Falcone A. et al. for the RECOUSE Study Group. N Engl J Med. 2015; 372(20): 1909-1919.
2. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. E. Van Cutsem et al. Annals of Oncology 0: 1-37, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw235.
3. The NCCN Guidelines® Version 2. 2016. 11/24/15 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015.

Додаткова інформація на сайті: www.servier.ua.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

* Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, побічні реакції та ін. див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Лансурф® 15 мг/6,14 мг, Лансурф® 20 мг/8,19 мг. Р/п № UA/16712/01/01-02 від 11.05.2018 № 906.

** Ступінь побічних ефектів оцінювали за National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.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. Коломійченка 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. Майданник, 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. Пасєнікова, 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії 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 проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Олексій Терещенко
Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-98, 521-86-86
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати та розповсюдження .. (044) 364-40-28
Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,
м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.

Підписано до друку жовтень 2018 р.
Замовлення № Наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

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

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



Подільські дні онкології

З нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби Хмельницької області

7-8 вересня цього року у м. Кам'янці-Подільському з нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби Хмельницької області відбулася науково-практична конференція «Подільські дні онкології» за участю фахівців зі всіх регіонів України. За словами організаторів, місце для проведення заходу було обрано не випадково, адже у 1946 році саме в Кам'янці-Подільському був створений перший онкологічний диспансер. У роботі конференції брали участь лікарі-онкологи, хірурги, керівники структурних підрозділів і закладів охорони здоров'я з регіонів, співробітники провідних науково-дослідних установ Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України. У цій статті розглянемо найширше висвітлену на конференції тему – комплексне лікування раку молочної залози (PM3).



Під час відкриття конференції з вітальним словом виступила перший заступник голови Хмельницької обласної ради Неона В'ячеславівна Андрійчук.

— Поза всяким сумнівом, нинішня зустріч є знаковою подією у житті медичних працівників і твердою надією онкологічних пацієнтів, людей, заради допомоги яким ви об'єдналися на одному професійному майданчику. Переконана у важливості цієї галузевої конференції, адже це платформа для наукового дискурсу, простір для професійного міркування задля встановлення раціональної істини. На жаль, нині зниження онкологічної захворюваності не спостерігається у жодній країні. Навпаки, якщо у 1960-х роках у нашій області було близько 10 тис. пацієнтів онкологічного профілю, то тепер ця цифра сягає понад 30 тис. У таких реаліях сьогодення ми усвідомлюємо, що маємо зробити все від нас залежне для втілення у практику найновіших досягнень медичної науки. Вірю, що саме завдяки кожному, хто перебуває сьогодні у цьому залі, вислів «рак — це не вирок» стане реальністю.



Наукову частину конференції розпочав завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов доповіддю, присвяченою неоад'ювантній терапії PM3.

— У 70-80-х роках минулого сторіччя істотного покращення виживаності пацієнток було досягнуто завдяки впровадженню популяційного скринінгу PM3. У постгеномну еру, яка почалась у 2003 р., відбулися колосальні зрушення в науці, з'явилися препарати з унікальним механізмом дії. Тоді ж зокрема стало зрозуміло, що PM3 має гетерогенні властивості, і лікування має ґрунтуватися на молекулярному профілюванні пухлини й особливостях пацієнта.

Неоад'ювантна терапія є стандартом лікування при раку прямої кишки, шлунка, стравоходу, недрібноклітинному раку легень, яєчника, саркомі м'яких тканин та PM3. Неоад'ювантну терапію при PM3 з використанням тамоксифену впровадив V. Seig Jordan у жінок літнього віку з супутньою патологією та протипоказаннями до хірургічного лікування. У кінці XX сторіччя Bernard Fisher та Gabriel Hortobagyi висловили ідею, а Dennis Slamon згодом запропонував проводити неоад'ювантну терапію HER2-позитивного PM3. Сьогодні неоад'ювантна терапія є стандартом лікування пацієнтів з місцевопоширеним HER2-позитивним PM3.



Важливі технологічні аспекти неоад'ювантної терапії включають морфологічну та імуногістохімічну верифікацію пухлини, картування країв пухлини, проведення етапної біопсії під час ендокринотерапії, дотримання протоколів і запланованої відносної щільності дози, у перспективі — молекулярне профілювання.

Пошук сигнального лімфатичного вузла — це актуальна проблема не тільки при PM3, а й при злоякісних новоутвореннях інших локалізацій. В Україні найближчим часом буде доступна порівняно нова технологія пошуку сигнального лімфатичного вузла — феромагнетик, який вводиться інтерстиційно і накопичується у лімфатичних вузлах, а далі за допомогою детектора дає змогу виявити сигнальний лімфатичний вузол.

Первинна неоад'ювантна терапія при PM3 є стандартом при місцевопоширеному процесі, дозволяє зменшити стадію пухлинного процесу та збільшити кількість органозберігальних операцій. Неоад'ювантна терапія є також одним із варіантів лікування пацієнтів з ранніми стадіями PM3, основною метою при цьому є досягнення повної патологічної відповіді. Однак повна патологічна відповідь має прогностичне значення лише при HER2-позитивному і потрійний негативному PM3, для естрогенпозитивного (ER+) PM3 сурогатними маркерами є Ki-67 і PEP1-шкала.

При PM3 люмінального А типу стандартом неоад'ювантної терапії є інгібітори ароматази, при Ki-67 >10% призначається неоад'ювантна хімотерапія. При проведенні ендокринотерапії середній розмір пухлини зменшується на 62,3% через 4 міс і на 70% через 8 міс лікування. Існує велика кількість нових комбінацій для неоад'ювантної терапії, перспективними є режими з фулвестрантом і палбоциклібом. Для пацієнтів з потрійним негативним PM3 стандартом терапії є антрацикліни в комбінації з таксанами. За відсутності повної патологічної відповіді єдиний успішний підхід — введення капєцитабіну протягом 8 циклів після оперативного втручання (N. Nasuda et al., 2017), у такому випадку також досліджується можливість використання інгібіторів контрольних точок. Вивчаються режими з неpegільованим ліпосомальним доксорубіцином, вальпаріном, бевацизумабом. Крім того, подолання резистентності можливе за допомогою подвійної інгібіції HER2 моноклональними антитілами трастузумабом та пертузумабом.



Лікар-патологоанатом патоморфологічної лабораторії CSD Health Care (м. Київ) Роман Миколайович Пономарчук присвятив свою доповідь морфологічній діагностиці PM3. Вона може проводитись інтраопераційно, а також до початку лікування (біопсійний матеріал) та після лікування (операційний матеріал), кожен із цих варіантів

має свої переваги та недоліки. Імуногістохімічна діагностика PM3 широко використовується у рамках морфологічних досліджень. Імуногістохімічне дослідження рецепторного та HER2/neu статусу включені до рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та Колегії американських патологів



(2010 та 2013 відповідно). Саме від того, як підготовлено матеріал на преаналітичному етапі, залежить результат дослідження. Під час проведення імуногістохімічних досліджень може виникнути низка проблем, тому при підготовці матеріалу слід приділити увагу таким нюансам:

- як фіксатор потрібно використовувати 10% забуферений формалін;
- час холодної ішемії має тривати не більше 1 год;
- об'єм фіксатора має в 10 разів перевищувати об'єм препарату;
- час фіксації становить 6-72 год.

Доповідач виділив ключові рекомендації для лікарів-онкологів. Так, визначення HER2 слід виконувати у кожному випадку первинної інвазивної карциноми, а також за наявності метастазів і у випадку призначення HER2-таргетної терапії. Воно обов'язково проводиться у пацієнтів з первинною HER2-негативною пухлиною при рецидиві захворювання з метою вирішення питання щодо клінічного перебігу захворювання. HER2-таргетна терапія рекомендована, якщо результат HER2-тестування позитивний і відповідно до нього немає значущих гістопатологічних невідповідностей. В іншому випадку слід обговорити можливість додаткового тестування на HER2.

Якщо HER2-тест сумнівний (2+), бажано виконати FISH/CISH-дослідження на цьому препараті або на альтернативному. При негативному результаті HER2-тестування та відсутності істотних гістопатологічних невідповідностей HER2-таргетну терапію не призначають, в іншому випадку слід розглянути можливість додаткового тестування на HER2. Якщо результат HER2-тесту залишається сумнівним (навіть після тестування на альтернативному матеріалі) після використання всіх можливих методів тестування, онколог може прийняти рішення про призначення HER2-таргетної терапії. Таке рішення слід приймати індивідуально на підставі статусу пацієнта (супутніх захворювань, прогнозу тощо) та за умови обговорення з пацієнтом можливих варіантів лікування.



У доповіді завідувача відділу молекулярної патології та генетики патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Дмитра Шапочки було висвітлено особливості превентивної, предикативної та прогностичної діагностики PM3. Як зазначив доповідач, спадкова форма PM3 майже у 80% випадків зумовлена наявністю ферментативних мутацій у генах BRCA1 та BRCA2, тому проведення BRCA-тестування рекомендоване при обтяженому

анамнезі, при виникненні РМЗ у молодому віці та при первинно множинних формах раку.

Традиційні показники (розмір пухлини, ступінь злоякісності, вік, статус лімфатичних вузлів, ER/PR, HER2, Ki-67), які враховуються при виборі ад'ювантної терапії, є прогностичними, а не предиктивними маркерами. Дослідження OncotypeDX breast recurrence score з визначенням профілю експресії 21 пухлино-асоційованого гена новоутворення дозволяє оцінити імовірність зниження ризику рецидиву при додатковому призначенні хіміотерапії (ХТ) до ад'ювантної ендокринної терапії, а не тільки 10-річний ризик віддаленого рецидиву після 5 років ад'ювантної терапії тамоксифеном. Так, у пацієнтів з високим показником за шкалою recurrence score 10-річний ризик розвитку рецидиву становить 30,5%. Терапія тамоксифеном у комбінації з ХТ у таких пацієнтів знижує ризик рецидиву на 28% (Palk et al., 2006). У пацієнток з низьким показником за шкалою recurrence score 10-річний ризик рецидиву становить 6,8%, їм достатньо отримувати ад'ювантну ендокринотерапію.

Персоніфікований підбір терапії можливий у таких випадках:

- вперше виявлений метастатичний базальний РМЗ – можливість визначити чутливість до імунотерапії (MSI, експресія PD-L1), PARP-інгібіторів (мутації *BRCA1/2*) та підібрати режим хіміотерапії;
- люмінальний РМЗ після прогресування на фоні гормональної терапії – визначення резистентності до гормонотерапії (мутації *ESR1*), чутливості до палбоциклібу (експресія та мутації *pRBI*), еверолімусу (p4EBP1, PTEN, PI3KCA) та підбір ХТ;
- прогресування РМЗ після стандартних ліній терапії та задовільний для продовження активного лікування стан пацієнта – можливість обрати нестандартні варіанти терапії.

Молекулярне профілювання OncoDNA допомагає виявити нестандартні можливості для терапії і підвищити її ефективність після прогресування на фоні стандартних режимів ХТ. З травня 2016 р. на базі лабораторії CSD Health Care було проведено молекулярне профілювання 30 пацієнток з РМЗ, 96% з них були підібрані потенційно ефективні препарати, які не використовувались у попередніх схемах лікування.



Доповідь керівника Українського мамологічного центру, завідувача відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку (м. Київ), доктора медичних наук, професора Івана Івановича Смоланки була присвячена хірургічному лікуванню у комплексній терапії РМЗ. Завдяки вдосконаленню методів медикаментозної та променевої терапії, а також кращому контролю країв резекції грудної залози сьогодні існує можливість виконання органозберігальних та реконструктивно-відновних операцій як на початкових стадіях РМЗ, так і після неoad'ювантного лікування.

Органозберігальні операції в багатьох онкологічних центрах становлять від 20 до 50% усіх радикальних операцій. Так, у прагненні до радикалізму більшість онкологів виконують широку резекцію, приблизно у 2/3 хворих спостерігається деформація молочної залози. Зараз радикальні резекції з приводу онкологічних захворювань у класичному варіанті втрачають свою значущість, перевагу надають онкопластичній резекції – резекції молочної залози з використанням пластичної хірургії для відновлення форми залози.



Особливу увагу доповідач приділив інтраопераційному контролю, основною метою якого є чистота країв резекції, як ефективному способу перевірки та профілактики реєкспезій і локальних рецидивів. Чистий край резекції забезпечує достатній локальний контроль, у випадку позитивного краю резекції ризик місцевого рецидиву підвищується в 2 рази. Однак широкі краї резекції статистично значущо не покращують віддалені результати навіть у молодих пацієнток у випадку часточкового раку, несприятливого молекулярного фенотипу чи вираженого внутрішньопотокового компонента. Доведеними факторами ризику місцевого рецидиву після оранозберігальних операцій є наявність залишкової пухлини, неможливість проведення променевої терапії, молодий вік (до 35 років), а також наявність мутації *BRCA1/2* (Morrow, ASCO, 2014).

Отже, сучасні вимоги до результатів хірургічного лікування РМЗ значно зросли. Вибір техніки органозберігальної операції проводиться індивідуально залежно від розміру та локалізації пухлини та розміру молочної залози. Реконструктивні операції є важливим та необхідним етапом у комплексному лікуванні хворих на РМЗ, враховуючи те, що загальна безрецидивна виживаність хворих на РМЗ після радикальної мастектомії з одномоментною реконструкцією не відрізняється від виживаності пацієнток без реконструкції. Вибір методу й термінів проведення реконструктивної операції залежить від стадії захворювання, конституційних особливостей пацієнтки та попередньо проведеної терапії. Використання аутоканин для реконструкції молочної залози вважається кращим, ніж використання алотматеріалів (імплантів), особливо коли йдеться про подальше проведення променевої терапії.



Продовжуючи тему реконструктивної хірургії грудної залози, лікар-онкохірург Комунального закладу «Клінічний онкологічний диспансер» Дніпровської обласної ради Дмитро Григорович Можаяєв відзначив, що за даними Національного канцер-реєстру України за 2016 р. зареєстровано 14406 випадків РМЗ, них 75,8% складає РМЗ I-II стадії. Близько 70% всіх радикальних операцій становить мастектомія у різних модифікаціях, яка в свою чергу призводить до негативних фізичних та емоційних наслідків. Головними з них є відчуття неповноцінності, депресія з приводу втрати жіночності, що спричиняють незворотні зміни у соціальному житті. Доповідач підкреслив: якщо проведення мастектомії неминуче, вона має закінчитися реконструкцією молочної залози.

Існує багато видів реконструкції молочної залози, та найкращі результати досягаються при одномоментній реконструкції аутологічними клаптями. У 2015 р. у США 42% усіх реконструктивних операцій на молочній залозі власними тканинами становив варіант реконструкції вільним TRAM-клаптем (поперечний клапоть прямого м'яза живота) джерелом кровопостачання якого є нижня епігастральна артерія (Plastic surgery statistics report, 2015).

Отже, планування реконструктивно-пластичних операцій має проводитись одночасно з розробкою загального плану онкологічного лікування. Оперативне втручання має бути не тільки радикальним, а й максимально естетичним для забезпечення належної якості життя пацієнток.

У іншій доповіді Д.Г. Можаяєв висвітлював проблематику лімфохірургії в Україні. Він відзначив, що проблема діагностики та лікування вторинної лімфедми в Україні є дуже актуальною. Ключовими питаннями є відсутність методик виявлення вторинної лімфедми на ранніх стадіях, відсутність єдиного реєстру пацієнтів із цією патологією, а також тотальне виконання лімфаденектомії на ранніх стадіях РМЗ (I-II стадія). Як відомо, лімфедма – це хронічний персистуючий стан, який виникає у результаті порушення транспортування лімфи і супроводжується накопиченням рідини, збагаченої білком, у міжклітинному просторі у результаті дисбалансу між утворенням та утилізацією лімфи. Як правило, вторинна лімфедма – це ятрогенне ускладнення, що за даними останніх досліджень виникає у 30% жінок, які лікуються з приводу РМЗ.

Діагностику лімфедми можна проводити за допомогою ICG-камери з використанням індоціаніну зеленого, лімфосцинтиграфії, магнітно-резонансної лімфографії та комп'ютерної томографічної ангиографії. Основним завданням лікування цієї патології є покращення якості життя. Терапія при вторинній лімфедмі включає як консервативні, так і хірургічні методи. При хірургічному лікуванні можливе накладання лімфовенозних анастомозів з допомогою мікрохірургічної техніки (техніка Koshima), проводиться трансфер аутологічних лімфатичних вузлів, а також виконується віброліпосакція за Bronson. Таким чином, вдосконалення мікрохірургічних технологій дозволить досягти хороших довготривалих ефектів.



Кандидат медичних наук, доцент Діна Есенбеєвна Рискаєва (Національний інститут раку, м. Київ) представила результати дослідження прогностичної та предиктивної ролі пухлинних стовбурових клітин та експресії топоізомерази *Пa* у підвищенні ефективності лікування хворих на РМЗ.

Так, встановлено, що рівень експресії топоізомерази *Пa* прямо корелює з проліферативною активністю пухлини молочної залози, це дозволяє використовувати цей показник як додатковий маркер агресивного росту пухлини. Індекс проліферації Ki-67 >25% в ретроспективній і >16,6% в проспективній групі був прогностичним маркером високої експресії білка топоізомерази *Пa*. Було також виявлено, що значна експресія топоізомерази *Пa* в первинній пухлині істотно ($p=0,008$) зменшується після проведеної хіміотерапії, при чому не було встановлено взаємозв'язку з конкретним цитотоксичним препаратом, у тому числі з антрациклінами.

Виявлено достовірне зниження загальної виживаності при значній експресії топоізомерази *Пa*, що може бути фактором для визначення прогнозу у раніше нелікованих пацієнтів. Вірогідність повної патологічної відповіді була вища у пацієнтів з потрійним негативним підтипом РМЗ (42,9%), індексом Ki-67 з пороговим числом (28%), а також у пацієнтів з РМЗ ранніх стадій, де частота повної патологічної відповіді склала 21,4%. Найвища частота (64,6%) патоморфологічної відповіді була отримана на фоні неoad'ювантної хіміотерапії антрацикліном. При виявленні пухлинних стовбурових клітин необхідно враховувати інтенсивність зафарбовування, відсоток зафарбованих клітин CD44, CD24, а також співвідношення CD44-позитивних клітин та CD24-негативних. Між наявністю пухлинних стовбурових клітин і несприятливим результатом встановлено тісний нелінійний зв'язок, на підставі чого була побудована нелінійна нейромережева модель типу багатошарового перцептрона (MLP-модель). MLP-модель дозволила ефективно прогнозувати віддалені та безпосередні результати лікування.

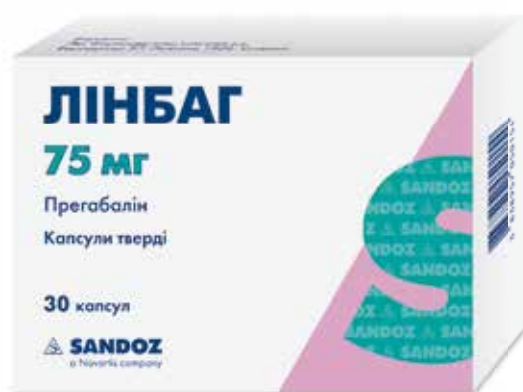
Під час конференції були обговорені сучасні тенденції в діагностиці злоякісних новоутворень і методи лікування РМЗ різних стадій, а також органозберігальні оперативні втручання. Фахівці обмінялися досвідом і думками щодо впровадження сучасних методів діагностики та лікування онкологічних захворювань.

Підготувала Катерина Марушко

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН¹

- перша лінія терапії нейропатичного болю²
- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу³
- швидке регресування симптомів тривоги⁴

Територія спокою



Показання. Епілесія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або безтакі у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin).** **Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілесія. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

1. <http://pharmxplorer.com.ua> — для порівняння використовуються ціни дистриб'юторів в перерахуванні на 1 день лікування, липень 2018 р.
2. Attal. N. et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17(9):1113-1123.
3. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.
4. О.А. Левада. Прегабалін: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.

Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.

ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Нейропатичний біль в онкології: роль прегабаліну

Поширеність болю при онкологічних захворюваннях коливається залежно від стадії захворювання та параметрів огляду. Нещодавно проведений метааналіз показав, що біль виникає у 55% пацієнтів, які отримували протипухлинну терапію, і у 64% пацієнтів із поширеною або метастатичною формою хвороби [1]. Погано контрольований біль при онкологічних захворюваннях асоціюється з розвитком дистресу, а також порушенням якості життя, тому вкрай важливим є своєчасне виявлення та корекція цього стану.

Патогенетично біль поділяють на ноцицептивний, нейропатичний і змішаний (у більшості випадків біль при онкологічних захворюваннях має змішаний характер). Нейропатичний біль може виникати з різних причин: при безпосередньому здавлюванні нерва пухлиною, оперативному втручанні або проведенні променевої та хіміотерапії, а також у разі супутньої патології, яка не пов'язана з онкологічним захворюванням. На відміну від ноцицептивного болю, який виникає при периферичній ноцицептивній активації, нейропатичний біль пов'язаний з ураженням або захворюванням соматосенсорної системи.

Нейропатичний біль можна охарактеризувати як особливий вид відчуттів, що спричинений органічним чи функціональним порушенням тієї частини нервової системи, яка відповідає за проведення потоку больових імпульсів від рецептора до кори головного мозку і за його низхідний контроль [1].

Сьогодні не існує золотого стандарту діагностики, який би точно вказував на нейропатичний тип болю. Було розроблено низку інструментів на основі опитувальників для виявлення основних ознак нейропатичного болю, таких як оніміння, печіння та біль прострілюючого характеру. Хоча ці клінічні інструменти мають різний рівень чутливості та специфічності, деякі з них відрізняються відносно високою точністю, наприклад Doleur Neuropathique 4 Questions (DN4) і painDETECT [2].

Спеціальна група з проблем нейропатичного болю (NeuPSIG) Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) запропонувала такі критерії комплексної клінічної оцінки нейропатичного болю:

- 1) локалізація болю в нейроанатомічній ділянці;
- 2) пошкодження чи захворювання периферичної або центральної нервової системи в анамнезі;
- 3) виявлення в нейроанатомічній зоні позитивних або негативних симптомів. «Плюс-симптоми» включають спонтанний і провокований біль, статичну та динамічну алодію, гіпералгезію, гіперестезію, гіперпатію, «мінус-симптоми» — гіпалгезію, гіпестезію;
- 4) об'єктивне підтвердження ушкодження нервової системи.

Якщо у пацієнта виявлено всі 4 критерії, то діагноз нейропатичного болю вважають достовірним. Якщо виявлено 1-й чи 2-й критерії плюс один із двох, що залишилися, діагноз нейропатичного болю вважають імовірним. Якщо підтверджені тільки 1-й і 2-й критерії, нейропатичний біль розцінюють як можливий.

В онкологічній практиці нейропатичний біль зустрічається досить часто — за різними даними, він реєструється у 19,0-39,1% пацієнтів [3]. Визначення типу болю є важливим для обрання тактики лікування, оскільки нейропатичний біль, на відміну від ноцицептивного, складніше піддається лікуванню, зокрема опіоїдами, і потребує застосування специфічних методів терапії.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) лікування онкологічних хворих з нейропатичним болем включає комбіноване застосування опіоїдних анагетиків та ретельно підібраних ад'ювантних речовин у разі якщо лише опіоїди не забезпечують достатнє знеболювання (II, B). Пацієнтам із нейропатичним болем слід призначати або трициклічні антидепресанти, або протисудомні речовини та контролювати їх побічні ефекти (I, A). Габапентин, прегабалін, дулоксетин і трициклічні антидепресанти (доза ≤ 75 мг/добу) рекомендовані в першій лінії лікування нейропатичного болю як монотерапія [I, A]. Застосування інтервенційних методів лікування нейропатичного болю ґрунтується на слабких чи непереконливих доказах, тому має бути обмеженим у пацієнтів із нейропатичним болем, крім тих випадків, що пов'язані з раком (II, C) [4].

Прегабалін є структурним аналогом гамма-аміномасляної кислоти — одного з основних гальмівних медіаторів центральної нервової системи (ЦНС). Було

встановлено, що він зв'язується з додатковою субодиницею ($\alpha 2$ -дельта-протеїн) потенціалзалежних кальцієвих каналів у ЦНС, необоротно заміщуючи [3H]-габапентин. Зменшення притоку кальцію у пресинаптичні закінчення нейронів, а також зменшення вивільнення збуджувальних нейромедіаторів забезпечує анагезуючий та протисудомний ефекти прегабаліну. Клінічні дослідження показали високу ефективність його застосування у пацієнтів із нейропатичним болем при герпетичному ураженні й інших хронічних захворюваннях.

Зростає кількість досліджень анагетичної активності прегабаліну при нейропатичних ураженнях саме у хворих онкологічного профілю.

У рандомізованому дослідженні R. Avan і співавт. (2018) порівнювали вплив прегабаліну та дулоксетину на якість життя пацієнтів із раком молочної залози, у яких розвинулася нейропатія на фоні терапії таксанами. Дослідження було проведено на базі центру хіміотерапії Мазандаранського університету медичних наук і включало 82 пацієнти 18 років і старше з раком молочної залози, у яких розвинулася нейропатія першого і більше ступеня та нейропатичний біль четвертого або більше ступеня після терапії паклітакселом або доцетакселом. Пацієнти отримували прегабалін або дулоксетин протягом 6 тижнів. Сенсорну нейропатію та якість життя оцінювали до початку дослідження та через 6 тижнів від початку лікування. На початковому етапі середній бал щодо загального стану здоров'я / якості життя для груп прегабаліну та дулоксетину становив 61,0 та 60,28 відповідно ($p=0,54$). Через 6 тижнів в обох групах виявлено покращення якості життя пацієнтів порівняно з вихідним рівнем. Однак у групі пацієнтів, які приймали прегабалін, виявлено достовірне покращення сну та зменшення інтенсивності болю ($p=0,05$ і $p<0,001$ відповідно) [5].

Ще в одному рандомізованому дослідженні вивчалася превентивна роль прегабаліну при больовому синдромі після мастектомії. У ньому взяли участь 200 пацієнток із раком молочної залози, яким мали проводити планову мастектомію. Хворі були рандомізовані на 2 групи. Пацієнтки першої групи отримували прегабалін у дозі 75 мг 2 рази на день протягом 7 днів, другої групи — еквівалентні плацебо-капсули. Первинною кінцевою точкою дослідження був розвиток нейропатичного болю, вторинною — безпека та оцінка болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Нейропатичний біль оцінювали за допомогою системи класифікації такого болю (GSNP). Як показало дослідження, нейропатичний біль виникав рідше в групі прегабаліну порівняно з групою плацебо через 4 тижні ($p=0,005$), 12 тижнів ($p=0,002$) та 24 тижні ($p<0,001$) після оперативного втручання. Хронічний больовий синдром після мастектомії був діагностований у 11% пацієнтів у групі прегабаліну та 29% пацієнтів у групі контролю ($p<0,001$, відносний ризик 0,26; 95% довірчий інтервал 0,12-0,56). Інтенсивність болю за ВАШ при вимірюванні в трьох контрольних точках часу була значно нижчою в групі прегабаліну. Обидві групи були зіставні за частотою розвитку небажаних реакцій ($p=0,552$). Таким чином, призначення прегабаліну в день операції та протягом 7 днів після неї дозволило зменшити частоту виникнення больового синдрому після мастектомії [6].

S. Mishra і співавт. порівнювали клінічну ефективність прегабаліну з амітриптиліном та габапентином при нейропатичному раковому больовому синдромі. У рандомізованому дослідженні взяли участь 120 пацієнтів, які були розділені на 4 групи: група амітриптиліну, група габапентину, група прегабаліну та група плацебо. У разі неефективності знеболювання використовували морфін перорально. Метою дослідження було оцінювання вираженості болю за ВАШ, інтенсивності прострілюючого болю, дизестезії та пекучого болю, а також оцінювання за шкалою глобальної задоволеності (GSS) та шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (EGOC). Наприкінці дослідження спостерігалось значне зменшення вираженості болю в групі прегабаліну порівняно з іншими групами пацієнтів — групою амітриптиліну ($p=0,003$), групою габапентину ($p=0,042$) та групою плацебо ($p=0,24$).

Крім того, виявлено, що кількість пацієнтів із прострілюючим болем і дизестезією була меншою в групі прегабаліну порівняно з іншими групами. Усі пацієнти в групі плацебо потребували призначення морфіну. Максимальне поліпшення показників за шкалами ECOG та GSS спостерігалось у пацієнтів, які отримували прегабалін. Було також встановлене статистично і клінічно значуще зменшення потреби у морфіні на фоні прийому прегабаліну порівняно з іншими антинейропатичними препаратами [7].

Оскільки нейропатичний біль має тенденцію до хронізації і впливає як на пацієнта, так і на суспільство в цілому (високі витрати), він вважається проблемою суспільної охорони здоров'я. Нейромодулятори, такі як прегабалін і габапентин, вважаються препаратами вибору в першій лінії терапії при нейропатичному болю. Хоча вони відрізняються за своїми фармакокінетичними властивостями, у клінічних випробуваннях обидва препарати продемонстрували здатність зменшувати інтенсивність нейропатичного болю. Проте в клінічній практиці були помічені істотні відмінності між двома молекулами при лікуванні хронічного нейропатичного болю, що пов'язано з використанням як оригінальних препаратів, так і генериків. Простежувався також вплив віку і статі на клінічні й економічні наслідки. Крім того, деякі пацієнти не отримують відповідного фармакологічного лікування або їм запропоновані дози нижче рекомендованих. Відмова від рекомендованих доз пов'язана в тому числі з тим, що пацієнти приймають кілька лікарських препаратів одночасно.

Метою дослідження, проведеного A. Sicras-Mainar і співавт. (2015 р.), було проаналізувати вартість лікування периферичного нейропатичного болю прегабаліном або габапентином у терапевтичних дозах у клінічній практиці. При аналізі використовували електронні медичні записи пацієнтів центрів первинної медико-санітарної допомоги, які отримували прегабалін або габапентин. Загалом було проаналізовано 923 електронні медичні записи (прегабалін, $n=711$, габапентин, $n=212$), середній вік пацієнтів склав 59,4 року. Середня вартість протиепілептичних препаратів на одного пацієнта була однаковою (229,20 євро для прегабаліну проти 224,20 євро для габапентину, $p=0,762$), хоча витрати на супутні анагетичні препарати були нижчими для пацієнтів, які приймали прегабалін (184,10 євро проти 386,20 євро, $p<0,001$). Відповідно до результатів аналізу середня вартість лікування одного пацієнта в 2015 р. була нижчою на фоні терапії прегабаліном ($p=0,014$), що пояснюється меншим використанням додаткових анагетичних препаратів, меншою кількістю відвідувань лікаря первинної допомоги і меншою кількістю днів відпустки через хворобу.

Таким чином, лікування нейропатичного болю є важливою проблемою супутньої терапії онкологічних хворих, оскільки він виникає майже в кожного третього пацієнта та негативно впливає на якість його життя. Клінічними дослідженнями доведено, що прегабалін є одним із найбільш ефективних і безпечних препаратів для лікування нейропатичного болю у онкологічних хворих. Крім того, застосування прегабаліну дозволяє значно знизити загальні витрати на лікування онкологічних хворих. У настановах Європейського товариства медичної онкології 2018 р. цей препарат включений до першої лінії терапії нейропатичного болю.

Література

1. Reis-Pina P. et al. Cancer Pain With a Neuropathic Component: A Cross-sectional Study of Its Clinical Characteristics, Associated Psychological Distress, Treatments, and Predictors at Referral to a Cancer Pain Clinic. 2014.
2. Ilhan E., Chee E., Hush J., Moloney N. The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer. Pain, 2017; 158(11): 2082-2091.
3. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv166-iv191.
4. Bennett M.I. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012; 153: 359-365.
5. Avan R. et al. The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial. J Res Med Sci 2018.
6. Reyad R.M. et al. The possible Preventive Role of Pregabalin in Post-mastectomy Pain Syndrome: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. J Pain Symptom Manage. 2018.
7. Mishra S. et al. A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. 2011.
8. Sicras-Mainar A. et al. Cost of treating peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin at therapeutic doses in routine practice. J of compar effect res. 2018; 7.

Підготувала Катерина Марушко

Після попередньої хіміотерапії саркоми
м'яких тканин пізньої стадії

ВОТРІЄНТ СТАНЕ
НАСТУПНИМ КРОКОМ



Вотрієнт™ пазопаніб

**Затверджений для лікування пацієнтів
з розповсюдженою саркомою м'яких
тканин, які попередньо отримували
хіміотерапію, за винятком пацієнтів
зі стромальною пухлиною ШКТ або
ліпосаркомою.**

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код ATC L01X E11.

Показання. Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Дозування. Рекомендована доза Вотрієнту для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози. З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як при збільшенні, так і при зменшенні дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Вотрієнту не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції. Дуже часто: зниження апетиту, включаючи анорексію; дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії протеїнури; підвищена втомлюваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. Часто: нейтропенія; запалення шкіри, хибні результати огляду вуха, горла, носа; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоїдизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, приливи крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопигментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міальгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубину крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. Нечасто: інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлинна біль; гіпомагнеземія гіпоестезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; шлункова кровотеча, підвищення білірубину крові, зміна рівня аланінамінотрансферази, зміна рівня аспартатамінотрансферази; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; екзофіліативний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовивідного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. Рідко: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром); синдром задньої обертеної енцефалопатії/ задньої обертеної лейкоенцефалопатії; інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Упаковка. По 30 таблеток у непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою, що має захист від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено. Затверджено Наказ МОЗ №295 від 20/03/2017, Зміни внесено Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014 ;32 (14):1412-1418. **2.** Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. **3.** Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. **4.** NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer. V 2.2016. <http://www.nccn.org>. **5.** Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. **6.** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. **7.** Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. **8.** Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769-1770. **9.** Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)

тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1040753/VOR/10.18/A3/12 000



Еверолімус у комбінації з ендокринною терапією у жінок в постменопаузі з поширеним ER-позитивним HER2-негативним раком молочної залози

Моно- або комбінована ендокринна терапія є стандартом лікування жінок у постменопаузі з поширеним гормон-рецепторпозитивним (HR+) HER2-негативним (HER2-) раком молочної залози (PM3). Проте в більшості випадків на фоні ендокринної терапії розвивається стійкість до лікування, відбувається рецидив і прогресування захворювання. Подвійне інгібування сигнального шляху mTOR (мішень рапаміцину савців) і рецепторів естрогенів може відновити чутливість пацієнтів із поширеним PM3 до ендокринної терапії. Доклінічні дослідження також показали, що раннє застосування інгібіторів mTOR у комбінації з ендокринною терапією може сповільнити розвиток або запобігти резистентності до ендокринної терапії, попереджуючи появу гормоннезалежних клітин.

Еверолімус є пероральним потужним селективним інгібітором mTOR, який діє синергічно з летрозолом. У дослідженнях II фази, у яких еверолімус вивчався в комбінації з ендокринними препаратами, такими як тамоксифен (тамоксифен у комбінації з еверолімусом; дослідження TAMRAD), летрозол або фулвестрант (дослідження PrECOG 0102), повідомлялося про підвищення ефективності лікування порівняно з лише ендокринною терапією в неоад'ювантному та ад'ювантному режимі в жінок у постменопаузі з поширеним HR+ PM3. У дослідженні III фази BOLERO-2 еверолімус у комбінації з екземестаном значно збільшував медіану виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з плацебо в комбінації з екземестаном у жінок із поширеним HR+ HER2- PM3, прогресування якого відбулося на фоні прийому нестероїдних інгібіторів ароматази (7,8 проти 3,2 міс; відносний ризик – ВР – 0,45; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,38-0,54), результатом чого стало затвердження комбінації еверолімусу та екземестану за цим показанням. При пошуковому аналізі дослідження BOLERO-2 медіана ВБП також була вищою у пацієнтів, які отримували еверолімус у поєднанні з екземестаном у першій лінії при рецидиві захворювання після ад'ювантної терапії (ВР 0,39; 95% ДІ 0,25-0,62). Послідовні докази ефективності еверолімусу у цих дослідженнях підтверджують доцільність поєднання еверолімусу з ендокринною терапією у першій лінії лікування поширеного HR+ PM3.

У цьому дослідженні вивчали ефективність еверолімусу в комбінації з летрозолом в першій лінії у жінок в постменопаузі з поширеним естроген-рецепторпозитивним (ER+) HER2- PM3, а також можливість продовження лікування еверолімусом в поєднанні з екземестаном у пацієнок, в яких хвороба прогресувала на фоні першої лінії терапії.

Методи дослідження

BOLERO-4 – це відкрите багаточентрове дослідження II фази, яке було проведено в 56 центрах 13 країн. У ньому взяли участь пацієнтки в постменопаузі з поширеним ER+ HER2- PM3. Ці пацієнтки мали вимірювані вогнища захворювання за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST, версія 1.0) або ураження кісток (літичні чи змішані). Іншими критеріями включення

були функціональний статус за шкалою ECOG від 0 до 2, відсутність порушення функції кісткового мозку, печінки і нирок, а також відсутність відхилень у коагулограмі. Крім того, у дослідження були включені пацієнтки, які припинили отримувати неоад'ювантну ендокринну терапію 1 рік тому або більше. Хворі, що раніше отримували інгібітор mTOR, гормональну чи іншу системну терапію на пізніх стадіях захворювання, були виключені з дослідження.

Пацієнтки в першій лінії терапії отримували перорально еверолімус 10 мг/добу і летрозол 2,5 мг/добу до прогресування захворювання, розвитку неприйнятних токсичних ефектів або відкликання згоди. Пацієнтки, які припинили лікування у зв'язку з прогресуванням захворювання, на розсуд дослідників могли отримувати еверолімус (10 мг/добу) та екземестан (25 мг/добу) у другій лінії до подальшого прогресування захворювання, неприйнятних токсичних ефектів або відкликання згоди на лікування. Дозволялася також модифікація дози.

Дослідники та/або лікар-рентгенолог оцінювали пухлини за критеріями RECIST (версія 1.0), переважно за допомогою комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії, кожні 8 тижнів (± 1 тиждень) до припинення першої лінії лікування; оцінювання також проводилося кожні 8 тижнів у пацієнок у другій лінії терапії. Скан- або фотопідтвердження для вимірювання ураження шкіри були отримані принаймні через 4 тижні після первинної відповіді.

Первинною кінцевою точкою була ВБП у першій лінії терапії за оцінкою дослідника згідно з критеріями RECIST (версія 1.0). Вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність (ЗВ) у першій лінії терапії, ВБП у другій лінії терапії за критеріями RECIST (версія 1.0), загальну відповідь (повну або часткову), клінічний ефект (повна/часткова відповідь або стабілізація захворювання тривалістю ≥ 24 тижнів) в обох групах (RECIST, версія 1.0). Безпечність терапії першої та другої лінії оцінювали за частотою виникнення несприятливих подій відповідно до критеріїв CTCAE (версія 4.0).

Результати

У період з 7 березня 2013 р. до 17 грудня 2014 р. 245 пацієнок були перевірені щодо відповідності вимогам

включення у дослідження. Із них 202 жінки були включені у дослідження та отримували еверолімус у комбінації з летрозолом в першій лінії терапії (рис. 1). Середній вік пацієнок становив 64 роки (58-70 років). Більшість хворих мали метастатичну (n=194; 96%), а не місцево-поширену (n=8; 4%) форму PM3, а також 3 або більше метастатичних вузлів (n=137; 67,8%) і вісцеральні метастази, крім локалізації у центральній нервовій системі (n=123; 60,9%). Медіана часу з моменту останнього рецидиву до початку терапії першої лінії склала 1,2 міс (0,76-1,84 міс); дата останнього рецидиву могла збігатися за часом із вперше встановленим діагнозом метастатичного захворювання. Дата збору даних для аналізу – 17 грудня 2016 року, що відповідає 24 міс після першого візиту останньої пацієнтки.

Терапію першої лінії продовжували отримувати 50 (24,8%) пацієнок, тоді як 152 (75,2%) припинили лікування. Найбільш поширеними причинами припинення лікування були прогресування захворювання (n=104; 51,5%) і розвиток побічних явищ (n=32; 15,8%). Медіана експозиції еверолімусу і летрозолу склала 64,2 та 75,1 тижня відповідно; середня фактична інтенсивність дози еверолімусу становила 8,5 мг/добу (6,0-9,9 мг/добу). Після прогресування захворювання на фоні першої лінії терапії 50 (24,8%) хворих отримували еверолімус у комбінації з екземестаном у другій лінії відповідно до рішення дослідників.

У другій лінії терапії середній вік пацієнок склав 62 роки (57-66 років). У більшості пацієнок на фоні терапії еверолімусом у комбінації з летрозолом розмір пухлини зменшувався в порівнянні з вихідним рівнем. Медіана ЗВ у пацієнок, які отримували еверолімус з летрозолом, не була досягнута (рис. 2).

Загалом було зареєстровано 50 (24,8%) летальних випадків, дані 152 (75,2%) пацієнок підлягали перевірці. Розрахункова ЗВ для інтервалу у 24 міс склала 78,7%.

У другій лінії терапії ВБП оцінили у 31 пацієнтки. Медіана ВБП на фоні терапії еверолімусом у комбінації з екземестаном склала 3,7 міс (табл., рис. 1). Загальна відповідь і рівень клінічної ефективності становили 6 та 28% відповідно.

Обговорення результатів дослідження

Сучасні настанови рекомендують проведення ендокринної терапії у першій лінії для пацієнтів із поширеним HR+ HER2- PM3, за винятком захворювання, яке безпосередньо загрожує життю. У цьому дослідженні II фази медіана ВБП у жінок в постменопаузі з поширеним ER+ HER2- PM3 при застосуванні еверолімусу в комбінації з летрозолом у першій лінії становила 22,0 міс; медіана ЗВ не була досягнута при медіані спостереження 29,5 міс.

Продовження на стор. 20.

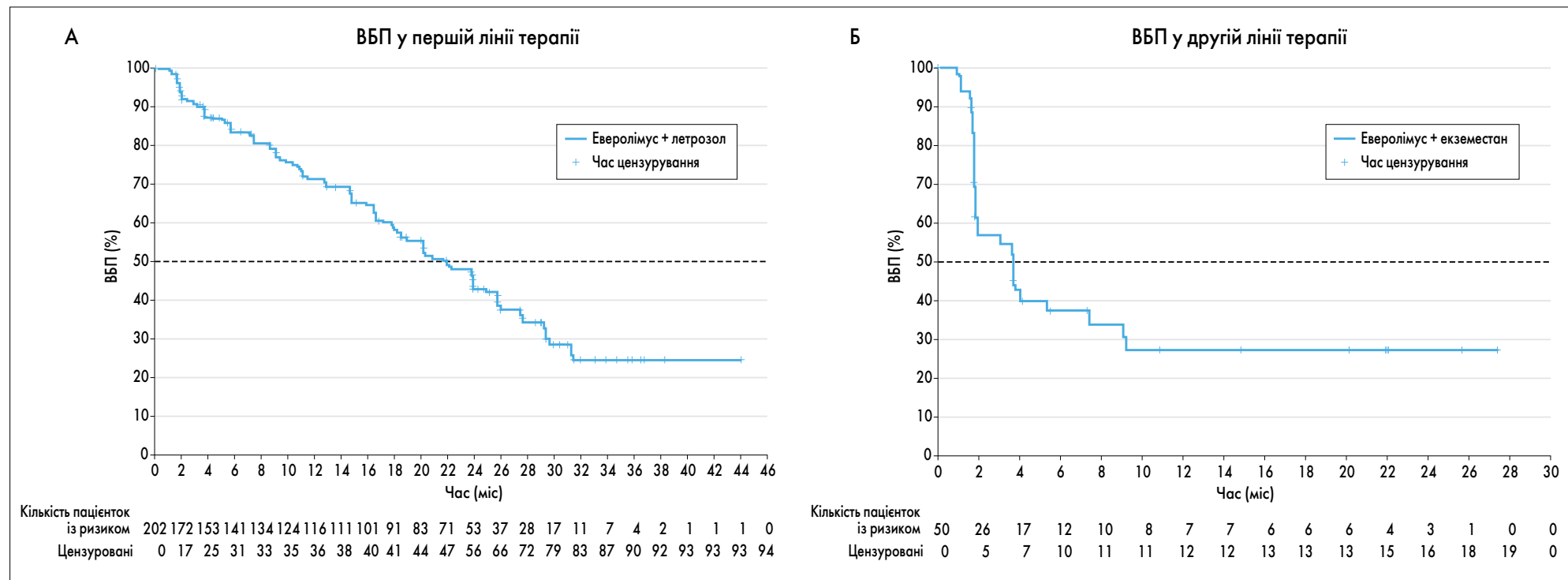


Рис. 1. Виживаність без прогресування в першій і другій лінії терапії за даними огляду дослідника (повний аналіз).
А. ВБП була досягнута у 108 пацієнок на фоні прийому еверолімусу в комбінації з летрозолом у першій лінії; медіана ВБП – 22,0 міс (95% ДІ 18,1-25,1 міс).
Б. ВБП була досягнута у 31 пацієнтки на фоні прийому еверолімусу в комбінації з екземестаном у другій лінії; медіана ВБП – 3,7 міс (95% ДІ 1,9-7,4 міс)

Еверолімус у комбінації з ендокринною терапією у жінок в постменопаузі з поширеним ER-позитивним HER2-негативним раком молочної залози

Продовження. Початок на стор. 19.

Схоже покращення ВБП спостерігалось у дослідженні BOLERO-2, у якому еверолімус в комбінації з екземестаном порівнювався з плацебо в комбінації з екземестаном (за даними дослідників: 7,8 проти 3,2 міс; BP 0,45; за даними незалежного центру: 11,0 проти 4,1 міс; BP 0,38).

Результати BOLERO-4 підтвердили обґрунтованість подвійного інгібування сигнального шляху mTOR і рецепторів естрогену в першій лінії терапії. Медіана ВБП, досягнута в цьому дослідженні, була особливо вражаючою з огляду на занедбаність захворювання у пацієнток: 96% мали метастази, 67,8% мали 3 і більше метастатичних вузлів, 60,9% мали вісцеральні метастази. Аналіз чутливості, проведений без цензурування пацієнток, які почали нову протипухлинну терапію, продемонстрував медіану ВБП, подібну до такої при первинному аналізі.

Останніми роками можливості лікування поширеного HR+ HER2- PM3 значно розширилися за рахунок застосування інгібіторів циклінзалежних кіназ. У клінічних дослідженнях була встановлена перевага додавання палбоциклібу або рибоциклібу до ендокринної терапії в першій лінії. Незважаючи на ці нові варіанти лікування, доклінічні та клінічні дані показують, що комбінація інгібіторів mTOR та ендокринної терапії залишається важливим й ефективним варіантом лікування. Еверолімус продемонстрував синергізм відносно летрозолу в доклінічних моделях, а також у неоад'ювантному режимі при лікуванні хворих на PM3. Стосовно другої лінії терапії дослідження TAMRAD також показало, що додавання еверолімусу до тамоксифену підвищує ефективність лікування порівняно з застосуванням тільки тамоксифену, тоді як дослідження PrECOG 0102 підтвердило клінічну ефективність комбінації еверолімусу з фулвестрантом. Дослідження, представлене в цій статті, додатково підтверджує, що подвійне інгібування еверолімусом у поєднанні з ендокринною терапією є важливою терапевтичною опцією при поширеному HR+ HER2- PM3.

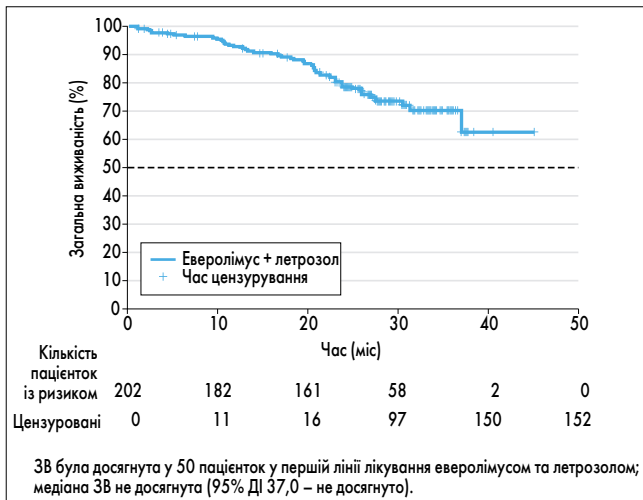


Рис. 2. Загальна виживаність на фоні першої лінії терапії за даними огляду дослідника (повний набір аналізів)

У цьому дослідженні не було отримано нових даних щодо безпечності препарату. Загалом профіль безпеки еверолімусу не відрізнявся від такого у попередніх дослідженнях, і випадки смерті внаслідок пневмонії або септичного шоку на фоні лікування узгоджуються з даними дослідження BOLERO-2. Редукція дози або перерва в лікуванні еверолімусом у першій лінії були відносно частим явищем, у більшості випадків – унаслідок розвитку несприятливих подій. Однак більшість небажаних явищ мали 1-2 ступінь тяжкості, небажані явища 3-4 ступеня траплялись відносно нечасто.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Royce M. et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer a clinical trial. JAMA Oncology. 2018

Переклала з англ. Катерина Марушко



Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Онкология, гематология, химиотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей
врачебной квалификации?

Рибоциклиз — первый и единственный ингибитор CDK4/6, который одобрен в США в качестве первой линии терапии рака молочной железы у женщин в пременопаузе, а также в качестве стартовой терапии в сочетании с фулвестрантом у женщин в постменопаузе

• В настоящее время рибоциклиб является единственным ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), который применяется в США в качестве первой линии терапии в комбинации с ингибитором ароматазы у женщин в пре-, пери- или постменопаузе с распространенным HR-позитивным HER2-негативным (HR+ HER2-) раком молочной железы (PMЖ).

• Рибоциклиб — единственный ингибитор CDK4/6, который одобрен как в первой, так и последующих линиях терапии в комбинации с фулвестрантом у пациенток в постменопаузе с распространенным HR+ HER2- PMЖ.

• Одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) основано на результатах клинических исследований MONALEESA-3 и MONALEESA-7, которые продемонстрировали эффективность рибоциклиба в комбинированной терапии.

• Это первое одобрение FDA, которое было осуществлено на основании пилотных программ по обзору и оценке помощи в онкологии в режиме реального времени; заявка была утверждена менее чем за 1 мес.

18 июля 2018 г. компания Novartis объявила, что FDA одобрило рибоциклиб в качестве терапии у женщин с распространенным или метастатическим HR+ HER2- PMЖ. Рибоциклиб является единственным ингибитором CDK4/6, который был одобрен в комбинации с ингибитором ароматазы для лечения пациенток в пре-, пери- или постменопаузе на территории США, а также для использования в сочетании с фулвестрантом в качестве первой или второй линии терапии у женщин в постменопаузе. Дополнительную новую заявку на лекарственное средство (sNDA) FDA рассмотрело в рамках экспериментальных программ по обзору и оценке помощи в онкологии в режиме реального времени и утвердило заявку менее чем через 1 мес после подачи.

«Убедительные данные относительно рибоциклиба привели к утверждению наиболее широких показаний в первой линии терапии среди ингибиторов CDK4/6, — отметила Liz Barrett, генеральный директор Oncology Novartis. — Благодаря этому рибоциклиб может помочь еще большему количеству людей в США и позволит увеличить выживаемость без прогрессирования при этой форме PMЖ».

Одобрение основано на результатах опорных клинических исследований III фазы MONALEESA-7 и MONALEESA-3, которые продемонстрировали увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и улучшение показателей уже через 8 недель для схем на основе рибоциклиба по сравнению с одной лишь эндокринной терапией. В исследовании MONALEESA-7 у женщин в пре- или перименопаузе рибоциклиб в комбинации с ингибитором ароматазы и гозерелином обеспечивал увеличение медианы ВБП почти в 2 раза по сравнению с комбинацией только ингибитора ароматазы и гозерелина (27,5 мес против 13,8 мес; относительный риск — OP=0,569; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,436-0,743). В исследовании MONALEESA-3 у женщин в постменопаузе при приеме рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом медиана ВБП составила 20,5 мес, а на фоне терапии одним лишь фулвестрантом — 12,8 мес (OP=0,593; 95% ДИ 0,480-0,732) в первой и второй линии.

Программа клинических исследований рибоциклиба

Программа MONALEESA является наиболее масштабной программой клинических исследований III фазы по изучению эффективности ингибитора CDK4/6 при распространенном HR+ HER2- PMЖ и включает более 2000 пациентов в текущих исследованиях:

✓ MONALEESA-7 — это клиническое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность терапии ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в сочетании с ингибитором ароматазы и гозерелином в сравнении с лечением ингибитором ароматазы в сочетании с гозерелином у женщин в пре- или перименопаузе с распространенным HR+ HER2- PMЖ, которые ранее не получали эндокринную

терапию по поводу PMЖ на поздних стадиях. Результаты в подгруппе NSAI, состоящей из 495 пациенток в пре- или перименопаузе с распространенным HR+ HER2- PMЖ, которые ранее не получали никакой предварительной эндокринной терапии, были следующие: медиана ВБП (RECIST 1.1) составляла 27,5 мес для пациенток в группе рибоциклиба и 13,8 мес в группе плацебо (OP=0,569; 95% ДИ 0,436-0,743). Рибоциклиб в комбинации с тамоксифеном не применяли.

✓ MONALEESA-3 — это глобальное исследование III фазы, в котором сравнивали эффективность применения рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом и одного лишь фулвестранта у женщин в постменопаузе с распространенным HR+ HER2- PMЖ, которым гормональная терапия не проводилась вовсе либо была проведена однократно. Почти у 70% пациенток, получавших рибоциклиб в сочетании с фулвестрантом в качестве стартовой терапии, заболевание не прогрессировало при медиане наблюдения 16,5 мес (медиана ВБП не достигала 18,3 мес; OP=0,577; 95% ДИ 0,415-0,802).

✓ MONALEESA-2 — это глобальное исследование III фазы, в котором проводили сравнение эффективности применения рибоциклиба в сочетании с летрозолом и одного лишь летрозола у ранее не леченных женщин в постменопаузе с распространенным HR+ HER2- PMЖ. Результаты именно этого исследования лежали в основе первоначального одобрения FDA. В исследовании MONALEESA-2 проведение оценки общей выживаемости продолжается.

Согласно результатам опорных исследований (MONALEESA-2, 3 и 7), наиболее распространенными побочными эффектами (≥20%) лечения были нейтропения, тошнота, развитие инфекций, утомляемость, диарея, лейкопения, рвота, алоpecia, головная боль, запор, сыпь и кашель.

✓ ComPLEEment-1 — это открытое многоцентровое исследование III фазы, в котором оценивают безопасность и эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом у женщин в пре-, постменопаузе и мужчин с распространенным HR+ HER2- раком грудной железы, которые ранее не получали эндокринную терапию.

Компания Novartis в сотрудничестве с Translational Research In Oncology (TRIO) продолжает исследовать применение рибоциклиба при PMЖ на ранних стадиях.

✓ NATALEE представляет собой клиническое исследование III фазы по изучению эффективности применения рибоциклиба в комбинации с эндокринной терапией в адъювантном режиме при HR+ HER2- PMЖ на ранних стадиях.

О препарате Кискали (рибоциклиб)

Рибоциклиб является селективным ингибитором циклинзависимой киназы — представителем класса препаратов, которые помогают замедлить прогрессирование рака путем ингибирования двух белков — циклинзависимых киназ 4 и 6. Эти белки при чрезмерной активации могут вызвать ускоренный рост и деление опухолевых клеток. Прицельное воздействие на CDK4/6 может способствовать прекращению неконтролируемого деления опухолевых клеток.

Рибоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы был первоначально одобрен FDA в марте 2017 г. и Европейской комиссией в августе 2017 г. в качестве стартовой терапии для женщин в постменопаузе с метастатическим HR+ HER2- PMЖ на основании результатов исследования MONALEESA-2. В настоящее время рибоциклиб одобрен более чем в 60 странах мира, включая США и страны Европейского союза.

Перевела с англ. Екатерина Марушко

Первичная конечная точка достигнута в исследовании SOLAR-1 по изучению альфа-специфического ингибитора PI3K аллелисиба у пациентов с распространенным HR+ HER2- раком молочной железы и мутацией PIK3CA

• В исследовании SOLAR-1 сравнивалась эффективность применения аллелисиба в комбинации с фулвестрантом и одного лишь фулвестранта у пациенток с HR-позитивным HER2-негативным (HR+ HER2-) раком молочной железы (PMЖ) и наличием мутации PIK3CA, у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии ингибитором ароматазы в комбинации с ингибитором циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6) или без него.

• Мутации PIK3CA присутствуют примерно у 40% пациенток с HR+ PMЖ, а сверхактивация пути PI3K наиболее часто связана с прогрессированием опухоли при распространенном HR+ PMЖ.

23 августа 2018 г. компания Novartis объявила о достижении первичной конечной точки — увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне комбинированной терапии с добавлением ингибитора PI3K аллелисиба в исследовании III фазы SOLAR-1. В этом исследовании проводится оценка эффективности аллелисиба в сочетании с фулвестрантом по сравнению с одним лишь фулвестрантом у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин с распространенным или метастатическим HR+ HER2- раком грудной железы при наличии мутации PIK3CA, прогрессирование которого произошло во время или после лечения ингибитором ароматазы в сочетании с ингибитором CDK4/6 или без него.

«Аллелисиб является первым и единственным альфа-специфическим ингибитором PI3K, который демонстрирует потенциальную эффективность и приемлемую переносимость у пациентов, — подчеркнул Samit Hirawat, руководитель отдела онкологии компании Novartis. — Мы воодушевлены результатами, полученными в исследовании SOLAR-1, и надеемся представить данные на предстоящем медицинском конгрессе и начать переговоры с органами здравоохранения во всем мире».

В настоящее время нет одобренных для применения ингибиторов PI3K при распространенном HR+ PMЖ. Путь PI3K играет важную роль в регулировании клеточных процессов, его сверхактивация вследствие мутации PIK3CA приводит к росту опухоли, прогрессированию заболевания и устойчивости к лечению при распространенном HR+ PMЖ.

Неблагоприятные явления, наблюдаемые при изучении аллелисиба в сочетании с фулвестрантом в SOLAR-1, в целом соответствовали тем, которые имели место в предыдущих исследованиях, посвященных аллелисибу в сочетании с фулвестрантом. В исследовании SOLAR-1 продолжают оценивать данные, необходимые для вторичных конечных точек.

Роль ингибирования PI3K в лечении распространенного PMЖ

В ранее проведенных исследованиях была установлена роль сигнального пути PI3K в нескольких процессах, важных для развития рака, включая клеточный метаболизм, рост, выживаемость и подвижность. Активация пути PI3K при PMЖ отражается в развитии резистентности к эндокринной терапии, прогрессировании заболевания и плохом прогнозе. Белки сигнального пути PI3K состоят из четырех меньших частей — изоформ. Примерно у 40% пациенток с распространенным HR+ PMЖ происходят генетические мутации (мутация PIK3CA), которые активируют альфа-изоформу. Мутации в трех других изоформах обычно не влияют на течение распространенного PMЖ.

Об исследовании SOLAR-1

SOLAR-1 представляет собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняли участие 572 пациента. Все они были рандомизированы в соотношении 1:1. В первой группе пациенты получали аллелисиб (перорально в дозе 300 мг 1 раз в день) в комбинации с фулвестрантом (500 мг внутримышечно в 1-й и 15-й день во время первого цикла и в 1-й день последующих 28-дневных циклов), во второй группе — один лишь фулвестрант согласно предписанию. На основании анализа опухолевой ткани пациенты были распределены в 2 группы — с PIK3CA-мутацией или без нее. Проводилась стратификация по наличию висцеральных метастазов и предшествующей терапии ингибитором CDK4/6.

Первичной конечной точкой исследования было определение ВБП у лиц с PIK3CA-мутацией. Вторичные конечные точки включают общую выживаемость, частоту объективного ответа, качество жизни, связанное со здоровьем, эффективность у пациенток без мутации PIK3CA, безопасность и переносимость.

Аллелисиб

Аллелисиб является пероральным альфа-специфическим ингибитором PI3K. В клеточных линиях PMЖ, содержащих мутации PIK3CA, было показано, что аллелисиб ингибирует путь PI3K и обладает антипролиферативным эффектом. Кроме того, в широком диапазоне различных видов злокачественных новообразований линии опухолевых клеток с мутациями PIK3CA были более чувствительными к аллелисибу, чем клетки без мутации.

Перевела с англ. Екатерина Марушко



Новые возможности лечения пациентов с распространенной почечноклеточной карциномой

Продолжение. Начало на стр. 3.



В 2010 г. Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) предложила первый алгоритм лечения метастатического рака почки (преимущественно светлоклеточной и несветлоклеточной карциномы) и представила препараты для первой и второй линии терапии. Больные метастатическим раком почки — это гетерогенная группа пациентов с разными темпами прогрессирования опухоли. Именно этот признак является ключевым в выборе тактики лечения. Этот подход называется секвенсинг-терапией. Существует 3 рекомендуемых варианта такого лечения: 1-й — ИТК — ингибитор мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) — другой ИТК; 2-й — ИТК — ингибитор mTOR — тот же ИТК; 3-й — ИТК (сунитиниб — сорафениб — акситиниб). Ответ на введение ИТК достигается у 40% больных, ингибиторов mTOR — у 10%. При наличии больших симптомных висцеральных метастазов, требующих клинической регрессии, предпочтительным является применение ИТК.

В случае использования ИТК (сунитиниба, пазопаниба) существует риск развития артериальной гипертензии. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с приемом ИТК, на практике встречаются чаще, чем в клинических исследованиях. Больным с фракцией выброса левого желудочка менее 50% или ее снижением более чем на 20% в процессе лечения введение ИТК следует отменить или скорректировать их дозу. Возникновение утомляемости у пациента может быть осложнением терапии ИТК, а также следствием основного заболевания, сопутствующей анемии, депрессии, почечной недостаточности, гипотиреоза. В связи с этим каждые 2 мес — как до лечения ИТК, так и в процессе терапии — всем пациентам следует контролировать функцию щитовидной железы. Возможно появление ладонно-подошвенного синдрома, тромбоцитопении, гиперферментемии.

К осложнениям терапии ингибиторами mTOR относятся неспецифические побочные эффекты (неинфекционный пневмонит, кашель, одышка), нарушение метаболизма (гиперхолестеринемия всех степеней у 77%, гипертриглицеридемия у 73%, гипергликемия — у 57% пациентов). Всем больным до и в процессе лечения ингибиторами mTOR необходим контроль гликемического и липидного профиля. Осложнениями антиангиогенной терапии являются артериальная гипертензия, венозные и артериальные тромбозы, медленное заживление ран, протеинурия, кровотечения, перфорация желудочно-кишечного тракта. Современные врачи работают в эру персонализированной медицины. В этом аспекте большое значение имеют клинические, морфологические и молекулярные предиктивные онкомаркеры. При светлоклеточном гистологическом подтипе рака почки, на который приходится 3/4 всех случаев рака этого органа, терапия ИТК эффективна. При папиллярном, хромофобном подтипе тактика не определена; в случае саркоматоидной дифференциации при любом гистологическом подтипе конкретного алгоритма ведения пациентов нет, но имеются данные, что применение ИТК более эффективно по сравнению с химиотерапией.

Еще 5 лет назад использование ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (кабозантиниб) было перспективным направлением терапии рака почки. Сегодня данный препарат доступен и в Украине, что является шагом вперед для отечественной онкологии. Кабозантиниб (Кабометикс) ингибирует ключевые молекулы главных сигнальных путей: C-Met, VEGFR2, AXL, RET. Кабозантиниб назначают при медулярном раке щитовидной железы и карциноме почки в качестве второй линии терапии.

Метаанализ продемонстрировал более высокую эффективность кабозантиниба по сравнению с эверолимусом, ниволумабом, акситинибом, сорафенибом,

используемыми для лечения больных раком почки. Кабозантиниб превосходил все препараты сравнения по времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости в течение анализируемых 3 лет, за исключением модели Gompertz, в которой ниволумаб оказался более эффективным через 24 мес. Отмечено выраженное преимущество кабозантиниба перед эверолимусом. Результаты анализа параметрических кривых при сравнении с другими ИТК также подтвердили преимущества кабозантиниба (B. Amzal, Shuai Fu et al., 2017). Сегодня данный препарат является второй линией терапии при метастатическом раке почки согласно рекомендациям NCCN и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU).

Несмотря на новые достижения в лечении метастатического рака почки, нерешенными остаются вопросы относительно оптимальной очередности назначения таргетных препаратов (задача практически решена благодаря рекомендациям NCCN и EAU), роли таргетных препаратов в адьювантной терапии, молекулярных предиктивных маркеров, а также разработки новых препаратов.

Таким образом, кабозантиниб (Кабометикс) характеризуется доказанными преимуществами в качестве второй линии терапии при метастатическом светлоклеточном раке почки.



В комплексном ведении пациентов с раком почки особую нишу занимает хирургическое лечение, о котором более подробно рассказал **старший научный сотрудник отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко.**

— Тактика ведения пациентов с раком почки и техника оперативного лечения зависят от стадии патологического процесса. Рак этого органа намного агрессивнее в сравнении с другими онкоурологическими заболеваниями. Даже небольшие опухоли (до 3 см в диаметре) метастазируют у 1,8% больных, а новообразования более 7 см в диаметре — у 17%.

До 2007 г. радикальная нефрэктомия была единственным методом хирургического лечения при раке почки. Приятно отметить, что сегодня спектр хирургического лечения пациентов с данной патологией существенно расширился. Согласно последним рекомендациям NCCN, пациентам с локализованным почечноклеточным раком стадии I (T1a, T1b) проводят частичную или радикальную нефрэктомию (когда частичную нефрэктомию выполнить невозможно). При II и III стадиях выполняется радикальная нефрэктомия по имеющимся клиническим показаниям.

Одним из новых методов лечения рака почки является абляция. В клиническом исследовании сравнивали эффективность лапароскопической и черескожной криоабляции у пациентов пожилого возраста с опухолями небольшого размера (до 3 см), локализация которых не вызвала технических сложностей. Достоверная разница в эффективности этих двух техник не выявлена (E.H. Kim, S. Youssef et al., 2014).

В систематическом обзоре данных литературы были проанализированы 82 научные работы. В нем сравнивали эффективность разных методик и техник абляции, а также других способов малоинвазивного хирургического лечения при раке почки. Выявлено, что абляция обеспечивает худшие показатели в сравнении с частичной нефрэктомией по уровням выживаемости и рецидивирования опухоли (H. Zargar et al., 2016).

Ряд клинических исследований посвящен изучению результатов нефрэктомии. Выявлено, что у пациентов с нормальным уровнем креатинина радикальная нефрэктомия при небольших опухолях приводит к развитию хронической почечной недостаточности, поэтому проведение данной операции в таких случаях не может быть признано стандартом лечения (W.C. Huang et al., 2006). Согласно рекомендациям EAU, лапароскопическая радикальная нефрэктомия показана больным раком почки T2, если проведение частичной нефрэктомии невозможно. Не следует выполнять мини-инвазивную радикальную нефрэктомию пациентам с раком почки T1, если есть возможность проведения резекции почки путем открытого доступа.

Что касается рутинных адреналэктомии и лимфодиссекции, то при клинически интактных лимфатических узлах и отсутствии контактной инвазии в надпочечные железы проведение этой манипуляции нецелесообразно.

Удаление опухоли можно назвать радикальным только в том случае, если все опухолевые очаги устранены. Данный постулат касается как пациентов с первичной опухолью, так и больных с единичным метастазом или олигометастатическим заболеванием. Для большинства пациентов с метастатической болезнью радикальная нефрэктомия является паллиативной, а системная терапия — необходимой. При наличии метастазов почечноклеточного рака паллиативная нефрэктомия выполняется у больных с симптомами, которым не будет проводиться дальнейшее лечение, циторедуктивная нефрэктомия до системной терапии, консолидированная нефрэктомия после системного лечения, метастазэктомия. Важно выделить циторедуктивную нефрэктомию как эффективный метод увеличения продолжительности и повышения качества жизни больных с хорошим и средним прогнозом. Лучшие результаты у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком наблюдаются при комбинированном лечении. Эра таргетной терапии перевела борьбу с этой патологией на новый уровень, существенно повысив уровень выживаемости.



Результаты ключевого исследования эффективности препарата Кабометикс METEOR (III фаза) представил **доктор медицины Национального научно-исследовательского института рака (GENOVA) Giuseppe Formarini (Сан-Мартино, Италия).**

— Мы получили результаты открытого рандомизированного клинического исследования, которые внесли коррективы в лечение больных распространенным раком почки. В клиническом исследовании III фазы сравнивали эффективность применения кабозантиниба и эверолимуса. Исследование включало 658 пациентов. Критериями включения больных были: возраст ≥18 лет, наличие распространенного или метастатического рака почки со светлоклеточным компонентом; заболевание, классифицированное по RECIST 1.1; предшествующее получение ≥1 курса ИТК VEGFR; радиологически подтвержденное прогрессирование на фоне лечения или по истечении ≤6 мес после приема последней дозы ИТК VEGFR и ≤6 мес до рандомизации; допускалось наличие метастазов в головном мозге, если они адекватно пролечены и стабильны; показатель Карновски ≥70%; отсутствие нарушений функций органов и костного мозга. Предварительная стратификация происходила по двум критериям: количество предшествующих курсов лечения ИТК VEGFR (1 или ≥2), группа риска — благоприятная, средняя или низкая по определению Центра рака Memorial Sloan Kettering (MSKCC). Пациенты были рандомизированы (1:1) на две группы: 1-я группа (n=330) получала кабозантиниб в дозе 60 мг 1 раз в сутки, 2-я (n=328) — эверолимус в дозе 10 мг. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, а также после прогрессирования патологии по усмотрению исследователя. В обеих группах было решено снижение дозы применяемого препарата. Комитетом по независимой оценке (Independent Review Committee, IRC) планировалось провести первичный анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди первых 375 пациентов, рандомизированных на лечение, а также предварительный анализ ВБП всех случайно выбранных пациентов. Вторичный и конечный анализ включал всех 658 пациентов. IRC регистрировал показатели общей выживаемости (ОВ) и частоту объективного ответа.

Средний возраст участников исследования составил 63 года (возрастной диапазон 32 года — 86 лет) в 1-й группе и 62 года (возрастной диапазон 31 год — 84 года) — во 2-й. Большинство участников испытания составляли мужчины (77% в 1-й и 73% во 2-й группе соответственно). При первичном анализе данных 375 пациентов выявлено, что кабозантиниб вдвое увеличил медиану ВБП (7,4 мес, 42%) в сравнении с эверолимусом (3,8 мес). На этапе анализа данных общей популяции (n=658) было установлено, что кабозантиниб обеспечил значительное увеличение ВБП — на 49%.

Кроме улучшения ВБП в группе кабозантиниба увеличилась также медиана ОВ на 5 мес. При анализе выживаемости во временном аспекте выявлено, что через 1 и 2 года применения кабозантиниба она составила 73 и 48% соответственно (на фоне лечения эверолимусом эти показатели составили 63 и 31%).

Терапия кабозантинибом позволяет достичь контроля заболевания у большего количества пациентов в сравнении с эверолимусом. Уровень контроля заболевания включает два показателя: частичный ответ и стабилизацию заболевания. Так, на фоне применения кабозантиниба

у 9 из 10 пациентов достигнут частичный ответ или стабилизация заболевания. Медиана времени до получения первого ответа на терапию кабозантинибом составляет менее 2 мес.

Важным аспектом улучшения оценки состояния пациента с распространенным раком почки является разработка новых предиктивных биомаркеров, которые позволили бы более тщательно отбирать претендентов для нефрэктомии, таргетной терапии. Но сегодня нет четких биомаркеров, и задача онкологов существенно осложняется. Уже в следующем году планируется пересмотр гистологической классификации рака почки, поэтому мы пока классифицируем пациентов на группы в зависимости от наличия факторов риска по MSKCC. Положительное влияние кабозантинива на выживаемость наблюдается у пациентов всех групп риска, оно не зависит от предыдущих методов лечения и степени опухолевой нагрузки.

Что касается распространенных побочных явлений, обусловленных приемом кабозантинива, то они были типичны для пациентов с почечнопочечной карциномой, а также наблюдались при лечении ИТК VEGF. У больных с выраженными побочными эффектами (наиболее часто возникали диарея, ладонно-подошвенный синдром, артериальная гипертензия, утомляемость) дозу кабозантинива снижали. Таргетную терапию полностью отменяли у пациентов с выраженной утомляемостью (1%) и снижением аппетита (2%). Побочные явления третьей степени тяжести или более серьезные с одинаковой частотой фиксировали в обеих группах.

Таким образом, лечение кабозантинибом в сравнении с таковым эверолимусом существенно повышает ОВ, задерживает прогрессирование заболевания и характеризуется лучшим ответом у взрослых пациентов с распространенным почечнопочечным раком после предшествующего лечения ИТК VEGFR (Т.К. Choueiri et al., 2016).



Интересный доклад, посвященный обзору современных международных протоколов лечения при раке почки, представил **руководитель отделения урологии клиники Rudolfinerhaus (Вена, Австрия), член правления научного комитета EAU, профессор урологии Университета Вены и Нью-Йоркского университета, доктор Bob Djavan (Австрия).**

— Ученые всего мира приложили много усилий, чтобы выяснить, какие патофизиологические механизмы участвуют в развитии хронической болезни почек (ХБП) после оперативного лечения почечнопочечного рака. Помимо хирургических аспектов, в формировании этой патологии большое значение имеют индивидуальные характеристики пациента и наличие у него коморбидной патологии. Уровень ОВ после выполнения частичной или радикальной нефрэктомии зависит не только от свойств самой опухоли, но и от скорости клубочковой фильтрации и уровня протеинурии. Это продемонстрировано в большом клиническом исследовании с участием 900 пациентов с раком почки. У 30% больных скоростью клубочковой фильтрации составляла менее 60 мл/мин, у 20% присутствовала протеинурия, 19% имели высокий и очень высокий риск развития ХБП (по классификации Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO). Результаты клинического испытания показали, что ОВ после нефрэктомии в одинаковой мере зависит как от характеристик самой опухоли, так и от скорости клубочковой фильтрации и наличия протеинурии (Tougojman et al., 2016).

Во всяком случае, каждый онколог в хирургическом лечении рака почки должен отдавать предпочтение частичной нефрэктомии (если есть возможность для ее выполнения) перед радикальным удалением органа. Сегодня мы столкнулись с очень опасным трендом среди хирургов — лапароскопической хирургией. Много онкологов при раке почки проводят лапароскопическую радикальную нефрэктомию тем пациентам, которым можно было выполнить частичную нефрэктомию путем открытого хирургического доступа. Эта проблема касается не только Украины, но и других европейских стран, где в последнее время количество выполняемых лапароскопических операций по тотальному удалению почки увеличивается, а частичной нефрэктомии через открытый доступ — уменьшается. Многие считают, что будущее хирургии — это широкое внедрение робототехники. Безусловно, операции с использованием современных технологий характеризуются рядом преимуществ. Но открытая операция всегда будет актуальной в отношении хирургического лечения рака почки, поскольку она позволяет адекватно оценить резектабельность органа, выбрать технику разреза, дает возможность выполнять вмешательство ретроперитонеально, обеспечить проходимость крупных кровеносных сосудов.

Наличие метастатического рака почки является показанием к проведению таргетной терапии, которая реально повышает ОВ. Для почечнопочечного рака характерно несколько генетических биомаркеров, которые имеют большое значение при выборе лучшего кандидата для медикаментозной терапии. Самыми распространенными генетическими мутациями при раке почки являются мутации *VHL* (75%), *PBRM1* (46%), *SETD2* (30%), *BAP1* (19%), *KDM5C* (15%), *PTEN* (12%). Именно эти мутации определяют особенности канцерогенеза у конкретного пациента и его ответ на назначенную таргетную терапию. Конечно, если бы сегодня существовала реальная возможность получения генетического профиля каждого пациента с метастатическим раком почки, это значительно упростило бы задачу для онколога. Например, назначение сунитинива в качестве первой линии таргетной терапии при мутации *KDM5C* ассоциировано с увеличением медианы ВБП, а при мутации *PBRM1* в качестве первой линии терапии более эффективным является эверолимус (Hsieh et al., 2016). Но такие методы диагностики требуют больших финансовых затрат, и мало кто из пациентов может себе это позволить.

Появление кабозантинива дало возможность заполнить все эти пробелы таргетной терапии пациентов с распространенным почечнопочечным раком. Согласно рекомендациям EAU и Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO), при метастатическом раке почки применяются только 4 группы препаратов: ИТК VEGFR, ингибиторы mTOR, анти-PD-1/PD-L1 и цитокины. Они составляют очень простую схему лечения, которая представлена 3 линиями таргетной терапии. Если проанализировать рекомендации ESMO, кабозантиниб занимает четкую позицию во второй и третьей линиях таргетной терапии у больных всех групп риска. Но в предложенной схеме EAU кабозантиниб «передвинут» в первую линию таргетной терапии у пациентов с высоким риском, а в качестве препарата второй линии он рекомендован только пациентам с низким риском. Поэтому у кабозантинива есть реальные шансы стать препаратом первой линии таргетной терапии при распространенном раке почки уже в ближайшее время.

Медиана ВБП на фоне применения препаратов первой линии таргетной терапии не превышает 11 мес, а при использовании представителей второй линии (сорафениб, эверолимус, акситиниб, ниволумаб) она находится между 4 и 5 мес. Поэтому в лечении больных распространенным раком почки имеется еще много перспективных направлений для дальнейшего исследования: изучение предиктивных биомаркеров, разработка ингибиторов контрольных точек канцерогенеза и мультимодальной терапии.

Пациентами с распространенным раком почки должна заниматься мультидисциплинарная команда, что позволит обсудить конкретную клиническую ситуацию с разных сторон и определить оптимальную тактику ведения больного.



Первый опыт успешного применения кабозантинива в Украине у пациента с метастатическим раком почки в своем докладе представил **хирург, онкоуролог Больницы израильской онкологии LISOD Сергей Иванович Приндюк.**

— В практической деятельности врачи нашей клиники руководствуются рекомендациями NCCN, в которых кабозантиниб занимает почетную нишу в лечении почечнопочечной карциномы у взрослых пациентов. Высокую эффективность этого антиопластического лекарственного средства подтверждает следующий клинический случай.

Пациент Г., 59 лет, диагноз: светлоклеточный рак левой почки pT1b (7 см) N0M0. В декабре 2001 г. прооперирован в объеме левосторонней нефрэктомии, адrenaлэктомии и селективной диссекции забрюшинных лимфатических узлов. Через 10 лет после хирургического лечения (декабрь 2011 г.) у пациента гистологически верифицирован рецидив заболевания в виде метастазирования в легкие, лимфатические узлы корня левого легкого, медиастинальные лимфатические узлы и поджелудочную железу. Было принято решение о назначении 2 циклов химиотерапии по протоколу капецитабин + интерферон (по 21.02.2011). 01.03.2012 г. пациенту выполнена КТ, на которой визуализировались вторичные очаги в поджелудочной железе, левом легком и лимфатических узлах корня левого легкого. В марте 2012 г. начато лечение сунитинибом и по данным КТ от ноября 2012 г. была отмечена стабилизация заболевания. Среди побочных эффектов терапии — тошнота, ладонно-подошвенный синдром (G3), диарея (G1), контролируемая гипертензия. В июне 2014 г. выявлен подкожный метастаз в лобной области, по поводу которого выполнена

эксцизионная биопсия. В июле 2014 г. по данным КТ зафиксирована стабилизация процесса без признаков прогрессирования, подтвержденная на КТ в декабре 2014 г. Согласно результатам следующей КТ (июнь 2015 г.) отмечено прогрессирование заболевания: увеличение размеров очагов в легких, поджелудочной железе, новые метастазы в правом надпочечнике, 4 и 5-м ребре слева (по данным остеосцинтиграфии — очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в 5-м ребре слева). На протяжении следующих 6 мес пациент принимал пазопаниб. Через 3 мес терапии выполнена контрольная КТ, на которой отмечалась положительная динамика (регрессия легочных очагов, исчезновение метастазов в правом надпочечнике, состояние поджелудочной железы — без изменений). В декабре 2015 г. в связи с прогрессированием болезни по данным КТ (увеличение очагов в легких и ребрах) назначен сорафениб на 6 мес, а в мае 2016 г. из-за ухудшения состояния (появилась боль в грудной клетке) пациент был переведен на лечение акситинибом, на фоне которого состояние больного стабилизировалось. Но уже в ноябре 2017 г. на КТ выявлено увеличение вторичных очагов опухоли. Пациенту назначен эверолимус, прием которого не улучшил ситуацию: кроме уже имеющихся метастазов появился новый очаг в печени (данные КТ за февраль 2018 г.).



Следующим этапом лечения стало назначение пациенту кабозантинива в дозе 60 мг. Через 2 мес терапии имели место такие побочные эффекты, как стоматит, язвы на руках. 16.06.2018 г. присоединился ладонно-подошвенный синдром, жжение языка, судороги верхних и нижних конечностей. 18.06.2018 г. выполнена контрольная КТ, на которой была отмечена положительная динамика в отношении всех вторичных очагов: существенное уменьшение размеров метастазов в легких и лимфатических узлах, на месте патологического очага в печени сформировался рубец, в поджелудочной железе — гомогенная зона. В данное время пациент продолжает лечение кабозантинибом.

Таким образом, применение кабозантинива у пациентов с метастатическим раком почки позволяет добиться положительной клинической и КТ-динамики, а также увеличить продолжительность жизни.

Научное собрание проходило в дружеской атмосфере, спикеры охотно отвечали на вопросы зала, делились собственным опытом ведения пациентов с распространенным раком почки. Особый интерес у врачей вызвали выступления зарубежных коллег, которые презентовали самые новые данные и международные рекомендации.



Впечатлением о конференции с нашим корреспондентом поделилась **врач-онколог высшей категории, руководитель научного отдела «Клиники Спиченко», кандидат медицинских наук, доцент Динара Эсенбекова Рыспаева.**

— Арсенал врачей-онкологов пополнился еще одним препаратом для проведения таргетной терапии у пациентов с распространенным раком почки — кабозантинибом (Кабометикс). Пока данное лекарственное средство относится ко второй линии таргетной терапии, но результаты международных исследований, представленные **Giuseppe Formarini** и **Bob Djavan**, свидетельствуют, что этот представитель ИТК имеет большие перспективы оказаться в числе первых среди таргетных препаратов.

В ходе конференции были представлены очень интересные и актуальные научные доклады. Приятно отметить опыт применения новейших хирургических методик учеными из Национального института рака. Это является доказательством того, что онкология (и в частности онкоурология) в Украине находится на высоком уровне. Надеюсь, что с помощью кабозантинива (Кабометикс) удастся повысить выживаемость пациентов с распространенным раком почки, несмотря на ожидаемые характерные для ИТК побочные эффекты. Уверена, что данный препарат займет свою нишу и будет применяться украинскими онкологами в качестве эффективного лекарственного средства для таргетной терапии.

Подготовила **Илона Цюпа**



А.В. Калмикова

А.В. Калмикова, лікар-дерматопатолог, CSD Health Care, м. Київ

Грибоподібний мікоз і синдром Сезарі

Випадки з клінічної практики дерматопатолога

Група Т-клітинних лімфом шкіри (ТКЛШ) – гетерогенна група неходжкінських лімфом, що представляють собою злоякісну трансформацію резидентних Т-лімфоцитів шкіри (табл. 1) [1]. Грибоподібний мікоз (mycosis fungoides – MF) та синдром Сезарі (СС) – найчастіші форми ТКЛШ, на їх частку припадає майже 65% усіх ТКЛШ. Зв'язок MF та СС довго залишався предметом дискусії. Раніше вважали, що СС є лейкемічною формою MF, але новітні дослідження довели, що це незалежні нозології. MF – це клональна проліферація резидентних ефекторних Т-лімфоцитів пам'яті шкіри, а СС є пухлинною трансформацією центральних Т-лімфоцитів пам'яті [2].

Грибоподібний мікоз і синдром Сезарі мають характерні, часто схожі, клінічні, морфологічні, імуногістохімічні та молекулярні характеристики. Однак якщо MF має індолентний клінічний перебіг з п'ятирічною виживаністю 88%, то СС належить до групи агресивних ТКЛШ, і п'ятирічна виживаність при цьому захворюванні становить лише 24% [1]. Встановлення цих діагнозів зазвичай є непростим завданням і потребує покрокового вивчення стану пацієнта, ретельного клініко-морфологічного оцінювання та диференційної діагностики, а також проведення низки цитоморфологічних і молекулярних досліджень (табл. 2) [3-6].

Грибоподібний мікоз

Грибоподібний мікоз є найчастішою формою ТКЛШ і становить майже 50% у структурі всіх ТКЛШ. Пухлина складається з малих/середніх Т-лімфоцитів, що характеризуються тропністю до епідермісу (епідермотропізмом). За визначенням це захворювання має стадійний перебіг (табл. 3) і характеризується еволюцією висипу – від плям до бляшок і пухлин [1, 3].

Як правило, це захворювання уражає осіб дорослого та похилого віку (медіана 55-60 років), але може виявлятися також у дітей та підлітків. Чоловіки хворіють дещо частіше за жінок (1,5-2:1).

Патогенез захворювання невідомий.

Таблиця 1. Класифікація шкірних лімфом з первинною шкірною маніфестацією (Всесвітня організація охорони здоров'я, Європейська організація з вивчення та лікування онкологічних захворювань, 2005)
Шкірні Т-клітинні та НК-клітинні лімфоми
- Грибоподібний мікоз (mycosis fungoides) - Грибоподібний мікоз, варіанти та підтипи - Фолікулотропний грибоподібний мікоз - Педжетоїдний ретикульоз - Гранулематозне провисання шкіри - Синдром Сезарі - Т-клітинний лейкоз/лімфома дорослих - Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри - Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома - Лімфоматоїдний папульоз - Панікулітоподібна Т-клітинна лімфома - Екстранодальна Т/НК-клітинна лімфома, назальний тип - Первинна периферична Т-клітинна лімфома шкіри, некласифікована - Первинна агресивна епідермотропна CD8+ Т-клітинна лімфома шкіри (тимчасова) - γ/δ Т-клітинна лімфома (тимчасова) - Первинна шкірна CD4+ Т-клітинна неоплазія з середніх/малих лімфоцитів (тимчасова)
Шкірні В-клітинні лімфоми
- Первинна В-клітинна лімфома шкіри з клітин маргінальної зони - Первинна В-клітинна лімфома шкіри з клітин фолікулярних центрів - Первинна дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома шкіри, ножний тип - Первинна дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома шкіри, інше - Інтраваккулярна великоклітинна В-клітинна лімфома
Неоплазії з клітин прекурсорів
CD4+/CD56+ гематодермічна пухлина (бластна НК-клітинна лімфома)/бластна плазмодіодна пухлина з дендритичних клітин [3]

Клінічні прояви

Важливим клінічним проявом захворювання є прогресування висипу від плям до бляшок і пухлин. Перебіг захворювання досить індолентний, може тривати роками та навіть десятиріччями. До встановлення діагнозу пацієнти, як правило, мають історію неспецифічного екзематозного чи псоріазованого дерматиту з неспецифічними гістологічними характеристиками. Медіана часу від перших клінічних проявів до встановлення діагнозу становить 4-6 років, але може варіювати від декількох місяців до 50 років [6, 7].

Початкові прояви MF характеризуються наявністю різних за розміром еритематозних плям із дрібнопластинчастим лущенням, можливий незначний свербіж. Ці ураження можуть мати легкий ступінь атрофії та зміни, властиві для пойкилодермії. Гіпопігментовані вогнища можуть спостерігатися в осіб з темною шкірою, це є частим симптомом ювенільного MF. Як правило, висип розташовується на сіднинах, тулубі та кінцівках. З прогресуванням захворювання плями перетворюються на бляшки, що мають насиченіший червоно-коричневий колір, анулярну, поліцентричну або підковоподібну форми та пластинчасте лущення на поверхні. Якщо захворювання не має всіх клінічних складових і дебютує з пухлини, діагноз MF є сумнівним.

При великоклітинній трансформації MF характерною є поява виразок на поверхні пухлин. Ризик ураження інших органів корелює зі стадією захворювання і є вищим у пацієнтів з еритродермією чи наявністю пухлин. Позашкірна дисемінація починається з регіонарних лімфатичних вузлів, що дренують найбільш уражені ділянки шкіри. Ураження кісткового мозку є нехарактерним для MF і відбувається нечасто.

Морфологічні зміни

Початкові прояви захворювання характеризуються наявністю в поверхневих відділах дерми щільного ліхеноїдного лімфоцитарного інфільтрату з ознаками епідермотропізму та формуванням в епідермісі невеликих скупчень клітин із типовими «церебриформними» ядрами (мікроабсцеси Потріє). Пухлинні лімфоцити, які містяться в епідермісі, трохи більші за клітини дермального інфільтрату та мають навколо себе світле гало. Уздовж дермо-епідермального з'єднання може спостерігатися формування ланцюжків пухлинних клітин. В епідермісі може визначатись акантоз, при цьому спонгіоз, як правило, не спостерігається. При прогресуванні захворювання інфільтрат може поширюватися на всі шари дерми з ураженням підшкірної жирової клітковини, епідермотропізм стає менш вираженим або навіть зникає.

Великоклітинна трансформація MF характеризується появою великих атипичних клітин у пухлинному інфільтраті, що експресують на своїй поверхні CD30 (близько 25% клітин пухлини). Цей феномен асоціюється з поганим перебігом захворювання.

Імунофенотип

Пухлинні клітини мають фенотип α/β Т-хелперів пам'яті (βF1+ TCRγ- CD3+ CD4+ CD5+ CD45RO+ CD8- TIA-).

Таблиця 2. Практичний алгоритм ведення пацієнтів із припущенням наявності ТКЛШ

- Клінічний огляд і ретельний збір анамнезу
- Проведення панч- або ексцизійної біопсії з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням
 - Проведення повторної біопсії в разі відсутності характерних морфологічних змін, що можуть спостерігатися при початкових проявах захворювання, відсутності відповіді на терапію, швидкому прогресуванні клінічних проявів, зміні клінічної картини (наприклад, поява виразок у разі великоклітинної трансформації MF) чи розходженні клінічних і морфологічних характеристик захворювання
 - Біопсію слід проводити до початку будь-якого лікування для виключення лікувального патоморфозу, що може значно ускладнити процес патоморфологічної діагностики
 - Рекомендовано уникати будь-яких методів взяття матеріалу, що можуть призвести до артіфіційних змін тканини
- Проведення імунофенотипування клітин інфільтрату
 - Імуногістохімічна панель має бути повною для встановлення точного діагнозу та проведення диференційної діагностики. Для MF та СС – це CD2-CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD25, CD56, TIA1, granzyme B, βF1, TCR-γ/μ1
- При підозрі на СС важливим є визначення клітин Сезарі в периферичній крові методом проточної цитометрії
- Трепанобіопсія ураженого лімфатичного вузла при підозрі на СС та морфологічне підтвердження наявності пухлинних клітин
- Біопсія кісткового мозку
- Визначення клональності Т-клітинних рецепторів (ТКР)
 - Оцінювання реаранжування ТКР слід проводити в належному клінічному контексті, оскільки при деяких хронічних дерматитах може визначатись клональне реаранжування ТКР. Слід також мати на увазі, що в деяких випадках MF/СС клональне реаранжування ТКР може не визначатись. Наявність одного і того самого клону в шкірі, периферичній крові та/або лімфатичному вузлі в деяких випадках може бути діагностично значущою ознакою. Відсутність клонального реаранжування ТКР не виключає діагнозу MF/СС
- Класифікація за TNMB та належне клінічне стадіювання
- Біохімічний аналіз периферичної крові, комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини тощо
- Усі дані клінічних досліджень мають бути надані патоморфологу для проведення клініко-морфологічної кореляції

У рідкісних випадках може спостерігатися фенотип цитотоксичних Т-лімфоцитів (βF1+ TCRγ- CD3+ CD4- CD5+ CD45RO+ CD8+ TIA+) або γ/δ Т-лімфоцитів (βF1- TCRγ+ CD3+ CD4- CD5+ CD45RO+ CD8+ TIA+), що не впливає на клінічний перебіг чи прогноз захворювання. У цих випадках кореляція з клінічною картиною є вкрай важливою для виключення агресивних цитотоксичних лімфом, таких як первинна агресивна епідермотропна CD8+ Т-клітинна лімфома чи γ/δ Т-клітинна лімфома шкіри.

Втрата експресії пан-Т-клітинних маркерів (таких як CD7) є корисним діагностичним критерієм, але цей феномен нечасто спостерігається на початкових стадіях захворювання, тож його діагностичне

значення не слід переоцінювати. Слід зазначити, що при деяких хронічних дерматитах може спостерігатися втрата пан-Т-клітинних маркерів.

Диференційний діагноз

1. Хронічні дерматози, що можуть мати схожий клінічний перебіг (екзема, псоріаз, реакції на введення лікарських засобів тощо).

2. Хронічні дерматози, які можуть мати подібні морфологічні характеристики (лімфоматоїдний контактний дерматит, лімфоматоїдні реакції на введення лікарських засобів, актинічний ретикульоз).

3. Інші епідермотропні ТКЛШ (агресивна епідермотропна CD8+ Т-клітинна лімфома, γ/δ Т-клітинна лімфома тощо).

Таблиця 3. Класифікація TNMB для грибоподібного мікозу та синдрому Сезарі

Таблиця 3. Класифікація TNMB для грибоподібного мікозу та синдрому Сезарі	
Т (Шкіра)	
T1	Обмежена пляма/бляшка (<10% усієї площі шкіри)
T2	Генералізовані плями/бляшки (≥10% усієї площі шкіри)
T2a	Лише плями
T2b	Бляшки ± плями
T3	Пухлина(-и) (≥1 см у діаметрі)
T4	Еритродермія (>80% шкіри)
N (Лімфатичні вузли)	
N0	Не спостерігається збільшення лімфатичних вузлів
N1	Збільшені лімфатичні вузли, гістологічно не уражені
N2	Збільшені лімфатичні вузли, гістологічно уражені (нодальна архітектура не порушена)
N3	Збільшені лімфатичні вузли, гістологічно уражені (нодальна архітектура частково порушена)
NX	Збільшені лімфатичні вузли, гістологічно не підтверджені
M (Вісцеральні органи)	
M0	Не визначається ураження вісцеральних органів
M1	Вісцеральні органи уражені
MX	Визначаються вісцеральні ураження, гістологічно не підтверджені
B (Кров)	
B0	Немає атипичних клітин Сезарі, що циркулюють у периферичній крові: <5% лімфоцитів периферичної крові чи <250/мкл клітин Сезарі або <15% лімфоцитів мають імунофенотип CD4+/CD26- чи CD4+/CD7-
B1	Низька пухлинна навантаженість: ≥5% лімфоцитів периферичної крові – клітини Сезарі або >15% лімфоцитів мають імунофенотип CD4+/CD26- чи CD4+/CD7-, але не задовольняють критерії B0 або B2
B2	Висока пухлинна навантаженість: ≥1000/мкл клітин Сезарі (лімфоцити з імунофенотипом CD4+/CD26- чи CD4+/CD7-, що визначаються методом проточної цитометрії) або CD4/CD8 ≥10, чи ≥40% лімфоцитів мають імунофенотип CD4+/CD7-, чи ≥30% лімфоцитів мають імунофенотип CD4+/CD26-

Клінічний випадок 1

Пациєнт, 35 років, звернувся в лікарню зі скаргами на плями на шкірі, які спостерігалися протягом тривалого часу та суб'єктивно не турбували. Клінічний діагноз після проведення біопсії: Т-клітинна лімфома шкіри. Висип займав менше 10% площі шкіри. При біопсії в папілярному та ретикулярному шарах дерми виявлено щільний лімфоцитарний інфільтрат, що складався переважно з малих і середніх лімфоцитів зі значними ознаками епідермотропізму (рис. 1А-Г).

Імунофенотип клітин інфільтрату – CD2+, CD3± (часткова втрата експресії), CD4± (часткова втрата експресії) та CD30-, CD8- (рис. 1В-З). Співвідношення CD4:CD8 становило приблизно 10:1 (рис. 1Е-Ж). Морфологічна картина, імунофенотип клітин пухлини, а також клінічні дані дали змогу діагностувати у пацієнта грибоподібний мікоз (pT1N0M0).

Синдром Сезарі

Синдром Сезарі становить 5% у структурі ТКЛШ, характеризується тріадою симптомів: еритродермією, генералізованою лімфаденопатією та наявністю пухлинних Т-лімфоцитів (клітин Сезарі) у шкірі, лімфатичних вузлах і периферичній крові. Критерії, рекомендовані для встановлення діагнозу СС:

- наявність клітин Сезарі у периферичній крові;
- виявлення клонального реаранжування ТКР у периферичній крові молекулярними чи цитогенетичними методами;
- визначення імунофенотипічних порушень (проліферація CD4+ клітин призводить до порушення співвідношення CD4:CD8 більш ніж 10:1 – це аберація експресія пан-Т-клітинних маркерів).

У класифікації лімфом шкіри Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань наявність Т-клітинного клону (бажано одного і того самого у шкірі та периферичній крові) в комбінації з зазначеними вище цитоморфологічними та імунофенотипічними критеріями визначаються як мінімальні критерії для діагностики СС і дозволяють виключити захворювання, що можуть мати подібний клінічний перебіг [1].

Патогенез синдрому Сезарі невідомий.

Клінічні прояви

Синдром Сезарі характеризується еритродермією, що може бути асоційована

зі значним лушенням, набряком, ліхеніфікацією та свербіжем. Досить часто у пацієнтів спостерігаються лімфаденопатія, алопеція, оніходистрофія та пальмоплантарний гіперкератоз. СС належить до групи агресивних ТКЛШ з п'ятирічною виживаністю 24%. Більшість пацієнтів помирають від інфекційних ускладнень та імуносупресії.

Морфологічні зміни та імунофенотип

Морфологічні зміни у шкірі при СС дуже схожі на зміни при MF, хоча при СС клітинний інфільтрат більш мономорфний, а епідермотропізм може бути відсутній. У третині випадків біоптати шкіри у пацієнтів з СС можуть мати неспецифічні гістологічні характеристики [8]. При ураженні лімфатичних вузлів спостерігається щільний дифузний інфільтрат, що складається з атипичних клітин Сезарі зі «стиранням» нормальної архітектури лімфатичного вузла. При ураженні кісткового мозку, як правило, інфільтрація пухлинними клітинами не виражена, і клітини розташовуються переважно інтерстиційно.

Імунофенотип пухлинних клітин: CD3+, CD4+, CD8- і (найчастіше) CD7- та CD26- [8].

Диференційний діагноз

Клінічний диференційний діагноз включає непухлинні еритродермії: псоріаз, atopічний дерматит, актинічний ретикулоїд, хворобу Девержі, ідіопатичну еритродермію, реакції на введення лікарських засобів. У цих випадках визначення клональності ТКР у периферичній крові є важливим діагностичним критерієм для СС. Враховуючи схожі клінічні та морфологічні характеристики СС та MF, необхідно також диференціювати ці два захворювання, оскільки лікування цих хвороб та прогноз при них значно відрізняються.

Клінічний випадок 2

Пациєнт, 49 років, звернувся в лікарню зі скаргами на виражений свербіж і почервоніння шкіри (рис. 2А). При фізикальному дослідженні визначена генералізована лімфаденопатія (рис. 2Б). Клінічний діагноз після проведення біопсії: Т-клітинна лімфома шкіри. При біопсії в папілярному шарі дерми виявлено щільний периваскулярний лімфоцитарний інфільтрат, що складався з атипичних лімфоцитів середнього розміру (рис. 2В-Д). Ознаки епідермотропізму не визначалися (рис. 2В).

При дослідженні периферичної крові у пацієнта були виявлені клітини Сезарі.

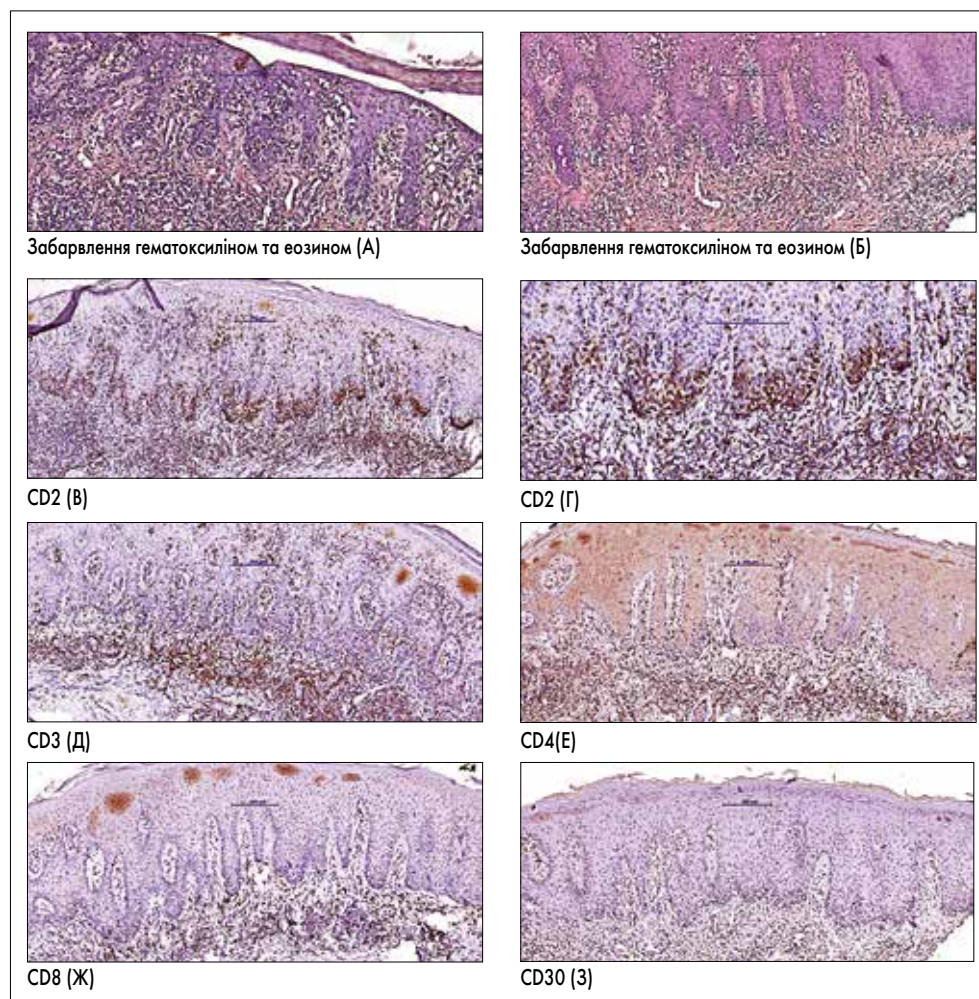


Рис. 1. Морфологічні та імуногістохімічні характеристики грибоподібного мікозу

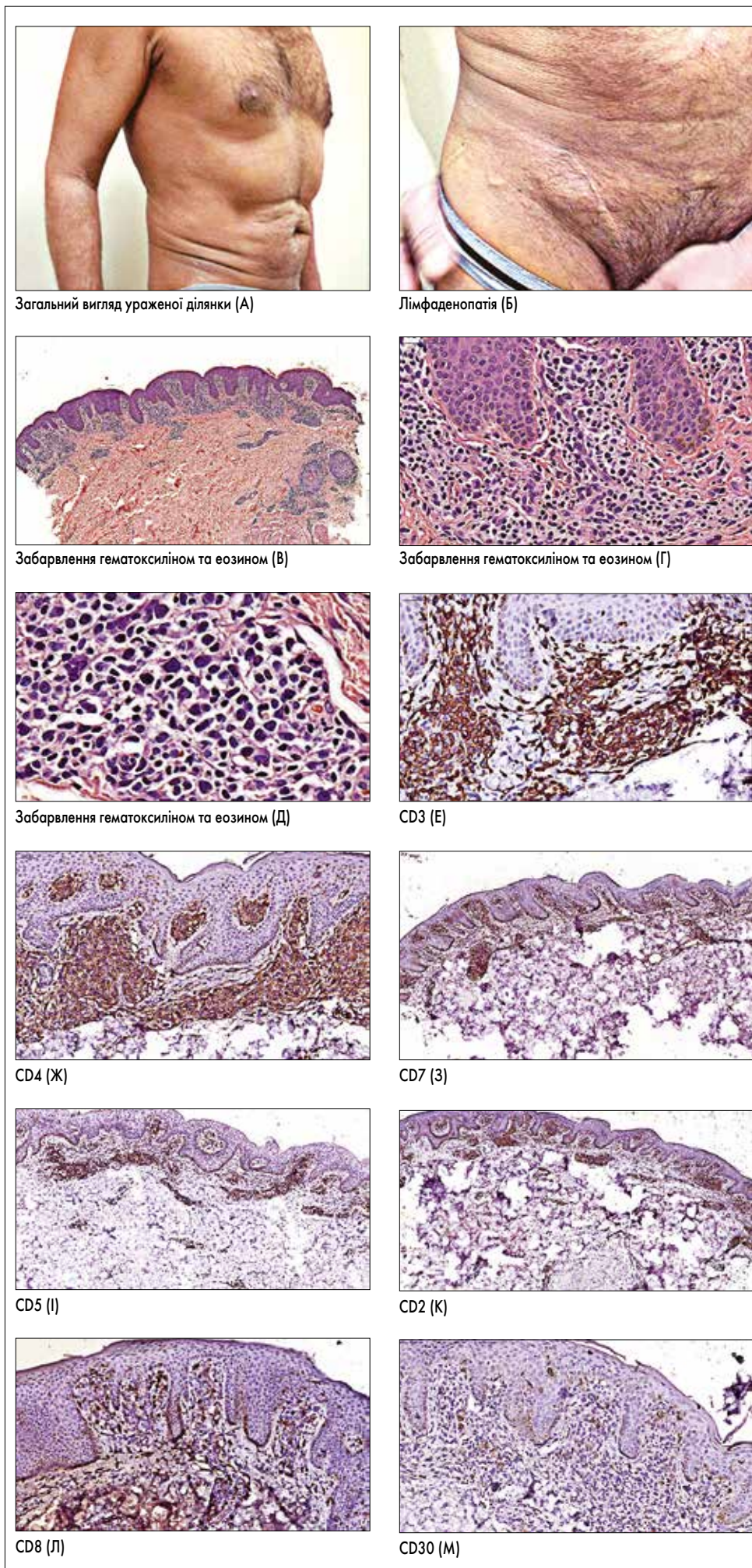


Рис. 2. Клінічні, морфологічні та імуногістохімічні характеристики синдрому Сезарі

Імунофенотип клітин інфільтрату – CD2+, CD5+, CD3+, CD4+, CD7+ та CD30-, CD8- (рис. 2Е-М). Співвідношення CD4:CD8 становило більше ніж 10:1 (рис. 2Ж, Л). Морфологічна картина, імунофенотип клітин пухлини, клінічні дані та результати лабораторних досліджень дозволили діагностувати у пацієнта синдром Сезарі (pT4NXcM0).

Література

1. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H. et al. Blood. 2005 May 15; 105(10): 3768-85.
2. Campbell J.J., Clark R.A., Watanabe R., Kupper T.S. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood. 2010 Aug 5; 116(5): 767-71.
3. NCCN Guidelines Version 5.2018. Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Неходжкінські

лімфоми та лімфома Ходжкіна. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 № 866.

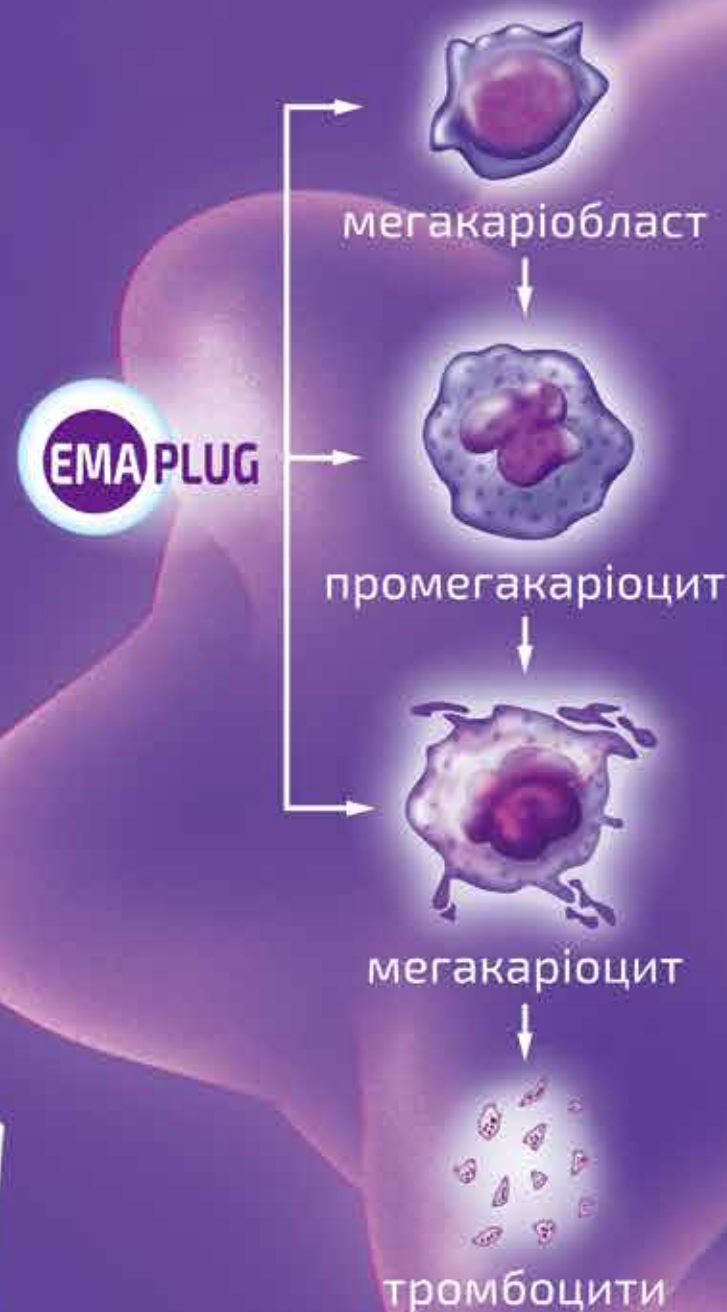
5. Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N. et al. TNM classification system for PCL other than MF and SS: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the EORTC. Blood. 2007; 110: 479-84.
6. van Doorn R., van Haselen C.W., van Voorst P.C. et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol. 2000; 136: 504-10.
7. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S. et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol. 2003; 139: 857-66.
8. Trotter M.J., Whittaker S.J., Orchard G.E., Smith N.P. Cutaneous histopathology of Sézary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. J Cutan Pathol. 1997 May; 24(5): 286-91.
9. Santucci M., Burg G., Feller A.C. Interrater and intrarater reliability of histologic criteria in early cutaneous T-cell lymphoma: an EORTC Cutaneous Lymphoma Project Study Group. Dermatol Clin. 1994; 12: 323-7.
10. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005; 53: 1053-63.

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^{1,2,3}

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



Дізнайтесь більше на
сайті 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 пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

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



Guorong Wang, Wenming Chen, Yin Wu, Yanchen Li, Yun Leng, Aijun Liu,
отделение гематологии, Пекинский госпиталь Чаоян, Медицинский университет Пекина, Китай

Рекомбинантный человеческий тромбопоэтин повышает эффективность применения комбинации циклофосфамида в средних дозах и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с целью мобилизации стволовых клеток периферической крови у пациентов с множественной миеломой

Когортное исследование

Множественная миелома (ММ) – распространенная онкогематологическая патология, рутинным методом лечения которой является аутологическая трансплантация кроветворных стволовых клеток (АТКСК). Применение в клинической практике инновационных лекарственных средств, включая бортезомиб и леналидомид, значительно повысило общую выживаемость пациентов с ММ [1], вследствие чего лечение ММ фактически вступило в «эру новых лекарств». Однако и на данном этапе АТКСК остается важным компонентом общей стратегии комплексного лечения ММ. В этом контексте представляет интерес проведение дополнительных клинических исследований, которые позволили бы четко ответить на вопросы о том, каким образом лучше всего осуществлять начальную индукционную химиотерапию, а также подготовку к АТКСК и поддерживающую терапию после нее [2, 3].

Одним из ключевых предварительных условий выполнения АТКСК является мобилизация и забор достаточного количества аутологических кроветворных стволовых клеток периферической крови (СКПК). Химиотерапия циклофосфамидом в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) представляет собой наиболее часто используемую стратегию мобилизации стволовых клеток периферической крови у пациентов с ММ. Однако у некоторых пациентов, получавших этот режим, сообщалось о субоптимальном ответе на его применение [4]. Потенциальной способностью к дальнейшему улучшению результатов мобилизации СКПК обладают новые препараты (в частности, плериксафор), их назначение в комбинации с циклофосфамидом и Г-КСФ положительно сказывается на результатах забора клеток и чистоте полученных образцов [5, 6]. Однако даже в тех странах, в которых доступны эти инновационные лекарственные средства, высокая стоимость существенно ограничивает их широкое применение. Чтобы определить наиболее эффективную стратегию мобилизации и забора аутологических стволовых клеток периферической крови, мы назначали 142 пациентам с ММ комбинацию циклофосфамида в средних дозах и Г-КСФ с дополнительным введением рекомбинантного человеческого тромбопоэтина либо без такового.

Методы Пациенты

С января 2010 г. по июнь 2015 г. на базе нашего госпиталя в исследование было включено 142 пациента с ММ, которым назначались циклофосфамид в средней дозе в комбинации с Г-КСФ (с введением рекомбинантного человеческого тромбопоэтина или без него) с целью мобилизации и забора аутологических СКПК. Все включенные в исследование пациенты соответствовали диагностическим критериям, установленным Международной рабочей группой по изучению множественной миеломы (IMWG) [7]. Для определения стадии ММ у этих пациентов использовали критерии Дьюри – Салмона (DS) и критерии Международной системы стадирования (ISS) [8]. Из 142 участников

исследования 81 пациент был мужского пола, а 61 – женского; медиана возраста составила 51 год (диапазон 29–68 лет). Семьдесят два пациента получали циклофосфамид и Г-КСФ наряду с рекомбинантным человеческим тромбопоэтином (группа тромбопоэтина – ТПО), а 70 – циклофосфамид и Г-КСФ без рекомбинантного человеческого тромбопоэтина (группа не-ТПО). Двум пациентам в группе не-ТПО в последующем назначили рекомбинантный человеческий тромбопоэтин с целью вторичной мобилизации; при этом для забора большего количества CD34+ клеток некоторым больным было проведено 2 последовательные повторные мобилизации (вторая мобилизация именовалась вторичной). Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в данном исследовании. Протоколы мобилизации и забора СКПК были одобрены локальным этическим комитетом пекинского госпиталя Чаоян.

Стратегии мобилизации

С целью мобилизации СКПК у пациентов с ММ использовали циклофосфамид в комбинации с Г-КСФ (с введением рекомбинантного человеческого тромбопоэтина либо без него). С целью химиотерапии циклофосфамид в дозе 2,5 г/м² площади поверхности тела вводили

в течение 2 дней. Кроме того, пациентам назначали Г-КСФ в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки, когда после химиотерапии количество лейкоцитов снижалось <1×10⁹/л; при этом данный препарат никогда не применяли позднее чем через 6 дней после химиотерапии.

Г-КСФ вводили подкожно 1 раз в сутки до завершения забора СКПК. Пациентам, которые получали рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, этот препарат вводили подкожно 1 раз в сутки в дозе 15 000 ЕД через 6 дней после химиотерапии и до завершения забора стволовых клеток.

Забор стволовых клеток периферической крови

После применения режима мобилизации, когда количество лейкоцитов быстро восстанавливалось до >4×10⁹/л, а количество CD34+ – до ≥20 клеток/мл, всем пациентам выполняли катетеризацию бедренной вены и осуществляли забор стволовых клеток с использованием системы COM.TEC (Fresenius Kabi AG, Германия). Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли с помощью программы изолирования лимфоцитов. Во взятых образцах мононуклеарных клеток периферической крови рутинно исчисляли количество

CD34+ клеток. Общая цель забора заключалась в получении CD34+ в количестве ≥5×10⁶ клеток/кг. Забор стволовых клеток периферической крови осуществляли на протяжении 1–3 последовательных дней. Результат забора СКПК расценивался как успешный, если количество CD34+ составляло ≥5×10⁶ и ≥2×10⁶ клеток/кг соответственно. Получение CD34+ в количестве <2×10⁶ клеток/кг рассматривалось как неудачный результат (неэффективность) забора стволовых клеток периферической крови.

Статистический анализ

Для выполнения статистического анализа использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics (версия 20.0, IBM Corp, Армонк, Нью-Йорк). Р <0,05 свидетельствовало о статистически значимом различии между теми или иными критериями.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

Исходные характеристики пациентов включали возраст, пол, тип ММ, стадию заболевания по Дьюри – Салмону и согласно ISS, лечение до мобилизации и статус заболевания на момент мобилизации (табл. 1).

Пациенты в группах ТПО и не-ТПО имели аналогичные исходные характеристики. Общие характеристики 2 пациентов в группе не-ТПО, которые получали рекомбинантный человеческий тромбопоэтинсодержащий режим при вторичной мобилизации, были следующими:

- пациент 1 (мужчина, возраст 32 года, тип IgGk, стадия IIIA и стадия I по ISS), получил 4 цикла химиотерапии с использованием режима TAD (талидомид, эприрубидин и дексаметазон) до мобилизации и перед ее проведением вступил в фазу ЧР;
- пациент 2 (женщина, возраст 58 лет, стадия заболевания IIIA и тип III по ISS) получил 4 цикла химиотерапии с использованием режима РТД (бортезомиб, талидомид и дексаметазон) перед проведением мобилизации и вступил в фазу стойкой ЧР.

Результаты мобилизации и забора СКПК в группах ТПО и не-ТПО

Неудачный результат забора СКПК был констатирован у 17 пациентов в группе не-ТПО, из них 13 больным вторичная мобилизация не проводилась. В дальнейшем в группе не-ТПО в целом 18 пациентам была проведена вторичная мобилизация, 16 мобилизаций представляли собой процедуры спасения. Из 16 пациентов успешный забор клеток был осуществлен

Таблица 1. Общие характеристики пациентов в группах ТПО и не-ТПО			
Параметр	Группа ТПО (n=72)	Группа не-ТПО (n=70)	P
Пол (мужской/женский)	40/32	41/29	0,717
Возраст (лет)	49 (35-68)	52 (29-68)	0,068
>60 лет	4	10	0,143
Тип ММ (IgG/IgA/IgD/легкие цепи/несекреторный тип)	35/11/7/15/4	28/15/4/18/5	0,633
Стадия по Дьюри – Салмону (I/II/III)	2/9/61	1/10/59	0,822
Стадия по ISS (I/II/III)	13/30/29	16/27/27	0,774
Циклы до мобилизации	4 (1-14)	4 (2-12)	0,545
>6 циклов	15	9	0,205
Анамнез специальной терапии (алкилирующий препарат/леналидомид/лучевая терапия)	8 (3/4/1)	6 (2/3/1)	0,612
Статус заболевания на момент мобилизации (≥ЧР/<ЧР*)	62/10	62/8	0,660
*ЧР – частичная ремиссия.			

Продолжение на стр. 28.

Guorong Wang, Wenming Chen, Yin Wu, Yanchen Li, Yun Leng, Aijun Liu,
отделение гематологии, Пекинский госпиталь Чаоян, Медицинский университет Пекина, Китай

Рекомбинантный человеческий тромбopoэтин повышает эффективность применения комбинации циклофосфамида в средних дозах и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с целью мобилизации стволовых клеток периферической крови у пациентов с множественной миеломой

Когортное исследование

Продолжение. Начало на стр. 27.

у 12, включая 2 больных, у которых результат процедуры был признан превосходным (2/12). Однако у 4 оставшихся пациентов попытка забора СКПК по-прежнему не увенчалась успехом (4/16). У 6 пациентов в группе ТПО забор СКПК оказался неудачным, у 5 из них вторичную мобилизацию не проводили. В дальнейшем в группе ТПО в целом у 5 пациентов была проведена вторичная мобилизация СКПК, у 4 из них мобилизация представляла собой процедуру спасения. Из этих 4 процедур мобилизации успешный результат забора СКПК был достигнут у 3 пациентов, в том числе у 1 пациента он был охарактеризован как превосходный. Однако у 1 пациента из 5 вновь была констатирована неэффективность забора СКПК.

Количество полученных при заборе CD34+, а также частота достижения успешного и превосходного результата забора клеток у пациентов из групп ТПО и не-ТПО представлены в таблице 2.

При сравнении с группой не-ТПО отношение шансов достижения успешного и превосходного результата забора СКПК в группе ТПО составило 3,528 (95% доверительный интервал 1,300-9,576) и 3,611 (95% доверительный интервал 1,776-7,341) соответственно.

Данные по АТКСК в группах ТПО и не-ТПО

Из 142 включенных в исследование пациентов АТКСК была проведена у 119 больных. Режим кондиционирования, применявшийся у пациентов перед трансплантацией СКПК, заключался в назначении мелфалана (200 мг/м², за 2 дня перед АТКСК). Некоторые пациенты также получали бортезомиб (1,3 мг/м², за 6 и 2 дня до АТКСК и через 1 и 4 дня после АТКСК). Медиана количества CD34+ у 119 пациентов составила 2,27×10⁶ клеток/кг (диапазон 0,25-10,85×10⁶ клеток/кг). У всех перенесших АТКСК пациентов приживление гранулоцитов и тромбоцитов было выявлено через 11 (диапазон 9-19 дней) и 12 дней (диапазон 9-37 дней) после трансплантации соответственно. У 3 пациентов имела место задержка приживления тромбоцитов (>21 дня). Ни у одного пациента не было зафиксировано смертельного исхода, связанного с трансплантацией СКПК (табл. 3).

Среди пациентов, которым была выполнена аутологическая трансплантация кроветворных стволовых клеток, медиана количества перелитых CD34+ была достоверно выше у больных из группы тромбопоэтина, чем у пациентов из группы без тромбопоэтина.

Обсуждение

Мобилизация и забор достаточного количества CD34+ является предварительным условием проведения

АТКСК. Многие исследователи считают, что безопасное пороговое значение для инфузии CD34+ с целью проведения АТКСК составляет ≥2×10⁶ клеток/кг [9]. Согласно данным недавних исследований, увеличение количества трансплантированных CD34+ может не только сократить время приживления гранулоцитов и тромбоцитов после АТКСК, но и также стимулировать улучшение результатов долгосрочного приживления тромбоцитов и помочь повысить общую выживаемость пациентов [10, 11]. Согласно рекомендациям Американского общества переливания крови и трансплантации костного мозга, при заборе аутологических СКПК целевое количество CD34+ должно составлять ≥5×10⁶ клеток/кг [12]. Более того, поскольку у пациентов с ММ имеется высокая вероятность необходимости проведения повторной АТКСК, IMWG рекомендует, что при заборе аутологических СКПК у таких пациентов целевое количество CD34+ должно составлять 8-10×10⁶ клеток/кг [13].

В свете этих данных и рекомендаций в нашем исследовании с целью оценки результатов забора аутологических СКПК у пациентов с ММ были использованы критерии Итальянской группы по трансплантации костного мозга (GITMO) [14] и критерии клиники Мейо [15]. Получение ≥2×10⁶ CD34+ клеток/кг рассматривалось нами как успешный результат забора СКПК, а ≥5×10⁶ CD34+ клеток/кг – как превосходный; получение <2×10⁶ CD34+ клеток/кг рассматривалось как неудачный забор. Предыдущие исследования показывают, что неудачный результат забора СКПК может иметь место примерно у 25% пациентов, которые в остальном пригодны для проведения АТКСК [4]. Данные, ранее собранные в нашем центре, также свидетельствуют о том, что у пациентов с ММ, которым назначали комбинированную химиотерапию и Г-КСФ с целью мобилизации СКПК, частота достижения успешного результата и получения оптимального количества клеток составляла 74,5 и 27,5% соответственно [16]. Эти данные указывают на то, что сегодня необходимо искать новые стратегии для улучшения результатов мобилизации CD34+.

Ранее полученные нами результаты с использованием относительно небольшой выборки пациентов продемонстрировали, что введение циклофосфамида в дозе ≥4,0 г/м² не улучшало результаты забора CD34+ [16]. Напротив, эта химиотерапевтическая стратегия может повышать риск развития инфекции после химиотерапии, при которой, возможно, потребуются гемотрансфузия [17]. В свете полученных нами предыдущих результатов и данных, о которых сообщают другие исследователи [16-18], в качестве химиотерапевтического режима в настоящем исследовании нами была избрана

стратегия назначения циклофосфамида, подразумевающая введение общей дозы 2,5 г/м² в течение 2 суток.

В дальнейшем комбинация Г-КСФ с другими препаратами цитокинов продемонстрировала способность улучшать результат забора CD34+ [4]. Однако в нашем предыдущем исследовании мы получили далекие от идеала результаты при сравнении применения Г-КСФ в комбинации с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором или интерлейкином-11 в качестве режима мобилизации СКПК [16]. При этом ТПО улучшал пролиферацию стволовых клеток/клеток-предшественников *in vitro*, а также поддерживал и даже повышал активность кроветворных стволовых клеток у мышей [19]. Исследования у приматов показали, что мобилизация СКПК с использованием Г-КСФ в комбинации с пегилированным фактором роста и развития мегакариоцитов увеличивает количество CD34+ в периферической крови. Это свидетельствует о том, что комбинированные режимы с включением агонистов рецепторов ТПО могут улучшать результаты мобилизации и забора СКПК [4]. Кроме того, результаты исследований с участием пациенток с раком грудной железы или другими солидными опухолями также показали, что применение комбинации химиотерапии, Г-КСФ и рекомбинантного человеческого тромбопоэтина обеспечивало получение большего количества СКПК [20-22]. На основании этого именно комбинация циклофосфамида, Г-КСФ и рекомбинантного человеческого тромбопоэтина была выбрана в качестве

химиотерапевтического режима для использования с целью мобилизации СКПК в настоящем исследовании.

Предыдущие исследования продемонстрировали, что на результат забора СКПК влияют несколько факторов, в том числе – возраст, количество циклов химиотерапии до забора клеток и анамнез лечения (в особенности химиотерапия алкилирующими средствами и лучевая терапия). В нашем исследовании эти факторы были аналогичны в группах ТПО и не-ТПО и следовательно результаты мобилизации и забора клеток в этих 2 группах предсказуемо оказались сопоставимыми.

Частота достижения успешного и превосходного результата забора стволовых клеток периферической крови в группе тромбопоэтина соответственно составила 91,7 и 55,6%, она была достоверно выше наблюдаемой в группе без тромбопоэтина (табл. 2).

Отношение шансов достижения как успешного, так и превосходного результата забора в группе ТПО при сравнении с группой не-ТПО составило >3. В целом эти результаты показывают, что использование ТПО наряду с циклофосфамидом и мобилизацией Г-КСФ может обеспечивать получение большего количества стволовых клеток.

Частота успешного результата забора СКПК в группе ТПО в данном исследовании была аналогичной таковой в клинике Мейо (86%), однако частота достижения превосходного результата в данном исследовании была ниже

Таблица 2. Результаты мобилизации и забора СКПК в группах ТПО и не-ТПО			
Показатель	Группа ТПО (n=72)	Группа не-ТПО (n=70)	P
Количество взятых CD34+ (×10 ⁶ клеток/кг)	5,36 (0,50-22,39)	3,30 (0,20-21,14)	0,000
Общее количество сессий афереза	2 (1-5)	2 (1-6)	0,30
Частота успешного забора	91,7% (66/72)	75,7% (53/72)	0,010
Частота получения превосходного результата забора	55,6% (40/72)	25,7% (18/70)	0,000

Таблица 3. Характеристики АТКСК в группах ТПО и не-ТПО			
Показатель	Группа ТПО (n=72)	Группа не-ТПО (n=70)	P
Пациенты, которым была проведена АТКСК (n)	60 (60/72)	59 (59/70)	
Стратегия предварительного лечения			0,369
Мелфалан	47	42	
Мелфалан + бортезомиб	13	17	
Количество перелитых CD34+ (×10 ⁶ клеток/кг)	2,59 (0,68-10,85)	1,78 (0,25-6,94)	0,000
Восстановление уровня гранулоцитов (абсолютное число нейтрофилов ≥1×10 ⁹ /л; дней)	11 (9-13)	12 (10-19)	0,004
Восстановление уровня тромбоцитов (тромбоциты ≥20×10 ⁹ /л; дней)	12 (9-21)	13 (9-37)	0,015
Задержка приживления трансплантированных тромбоцитов	0 (0/60)	3 (3/59)	0,119

(55,6 в сравнении с 70%) [15]. Причины такого различия могли включать следующие факторы. В исследовании клиники Мейо число пациентов, которым была проведена вторичная мобилизация, составляло 15,7% (157/997). Из них у 63,7% была выполнена вторичная мобилизация ввиду субоптимального, а не неудачного результата первоначальной мобилизации (количество CD34+ $\geq 2 \times 10^6$ клеток/кг, но $< 5 \times 10^6$ клеток/кг). Более того, количество циклов химиотерапии у этих пациентов после первой ЧР и в течение 4 месяцев после индукционной терапии было относительно меньшим. Напротив, большинству пациентов в данном исследовании проводилась вторичная мобилизация, и это было обусловлено именно неудачей забора, а не субоптимальным забором клеток после первоначальной мобилизации. Кроме того, относительно значительная часть пациентов (20,8%, 15/72) получила более

6 циклов химиотерапии перед мобилизацией в нашем исследовании, а больше половины (6/10) больных отказались от проведения вторичной мобилизации. Оба этих фактора сказались на частоте достижения общего успеха и превосходного результата.

Наши данные показали, что после аутологической трансплантации кроветворных стволовых клеток приживление гранулоцитов и тромбоцитов в группе тромбопоэтина было более быстрым, чем в группе без тромбопоэтина.

В группе ТПО не было выявлено какой-либо задержки приживления трансплантированных тромбоцитов, в то время как она была констатирована у 3 пациентов в группе не-ТПО. Однако различие в задержке приживления СКПК между 2 группами не было статистически значимым ($P=0,119$; табл. 3). Это могло

быть ассоциировано с тем фактом, что у пациентов, которые получали циклофосфамид в комбинации с Г-КСФ и рекомбинантным человеческим тромбопоэтином с целью мобилизации, мог быть осуществлен забор большего количества аутологических СКПК. Таким образом, в последующем при АТКСК можно было осуществить инфузию достаточного количества CD34+. Поэтому приживление трансплантированных гранулоцитов и тромбоцитов происходило быстрее [10, 11]. Доза CD34+, инфузионно введенных пациентам в группе не-ТПО с замедленным приживлением трансплантированных клеток, составляла $0,25-0,64 \times 10^6$ клеток/кг. Эта относительно меньшая доза также могла способствовать задержке приживления трансплантата [10, 11]. Минимальное количество CD34+, инфузионно введенных пациентам в группе ТПО, составило $0,68 \times 10^6$ клеток/кг. Можно предположить, что относительно

более высокая доза перелитых CD34+ могла предотвращать задержку приживления тромбоцитов у этих пациентов.

Эти результаты свидетельствуют, что у пациентов с ММ, которые считаются пригодными для проведения АТКСК или потенциально нуждающимися в ней, целевое количество CD34+ в собранных образцах СКПК для достижения успешного результата должно быть больше (идеальное количество – $8-10 \times 10^6$, а минимальное количество $\geq 5 \times 10^6$ клеток/кг). У тех пациентов, у которых был достигнут успешный результат забора клеток после первоначальной мобилизации, но при этом не было получено целевое количество клеток, следует рассмотреть возможность вторичной мобилизации и забора стволовых клеток периферической крови.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что циклофосфамид в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и рекомбинантным человеческим тромбопоэтином является эффективной стратегией мобилизации стволовых клеток периферической крови.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Wang et al. Recombinant human thrombopoietin improves the efficacy of intermediate-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor in mobilizing peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. A cohort study. Medicine. 2017; 96: 50.

Перевела с англ. Елена Терещенко

Более детальная информация о применении рекомбинантного человеческого тромбопоэтина на сайте Emaplug.com.ua.



НА ЗАМЕТКУ ВРАЧУ!

В настоящее время в Украине зарегистрирован уникальный препарат на основе рекомбинантного человеческого тромбопоэтина – Эмаплаг. Как известно, тромбопоэтин представляет собой гликопротеин, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию, высвобождению и восстановлению уровня тромбоцитов, а также восстановлению общего содержания лейкоцитов. Сегодня Эмаплаг весьма успешно применяется для лечения тромбоцитопении, возникающей в результате проведения химиотерапии, у пациентов с солидными опухолями. Безусловно, результаты проведенного G. Wang и соавт. исследования открывают новые перспективы применения рекомбинантного человеческого тромбопоэтина в комплексной терапии онкологических заболеваний, в том числе – онкогематологической патологии. Они подтверждают, что включение рекомбинантного человеческого тромбопоэтина в схемы мобилизации позволяет получить большее количество стволовых клеток периферической крови, а значит – повысить вероятность успешного результата аутологической трансплантации кроветворных стволовых клеток.



НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
заснований в 1999 році

1 грудня 2018 місто Київ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
СУЧАСНОЇ ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ»

Місце проведення:
готель Ramada Encore Kiev,
Столичне шосе, 103

ВІСЬОТІСНА АСОЦІАЦІЯ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНИХ ОНКОЛОГІВ

Тематика конференції

- Комплексна діагностика та лікування онкогінєкологічних захворювань. шляхи поліпшення віддалених результатів протипухлинного лікування.
- Дискусійні питання застосування лапароскопічних хірургічних методів у лікуванні раку органів репродуктивної системи.
- Інвазивна діагностика, профілактика злоякісних новоутворень з використанням методів інструментальної візуалізації.
- Результати використання таргетних препаратів в онкогінєкології.
- Діагностика та протипухлинна терапія у період вагітності.
- Сучасні методи профілактики раку.
- Питання променевої діагностики в онкологічній практиці.

Контактні телефони організаторів:

Свінцицький Валентин Станіславович, завідувач науково-дослідного відділення онкогінєкології Національного інституту раку:
+38 (050) 387-44-33;

Лигирда Наталія Федорівна, провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінєкології НІР:
+38 (098) 151-0-152;

Марина Левко: +38 (050) 355-30-42.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10 років РАЗОМ Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

HCM IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

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

Офіційна підтримка: Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Організатори: Національна академія медичних наук України, НМАПО імені П. Л. Шупика, LMT Компанії LMT

17-19 квітня 2019 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

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

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

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@lmt.kiev.ua

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

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

БОЗУЛІФ: поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ^{1,2,3}



Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2^й лінії терапії ХМЛ¹:

- ВМВ на 24 місяць: 35%¹
 - Час до ВМВ у іматиніб-резистентних пацієнтів: 35,9 тижнів
 - Час до ВМВ у пацієнтів з непереносимістю іматинібу: 12,2 тижнів
- ПЦГВ на 24 місяць: 48%¹

Сприятливий профіль безпеки²

- Найбільш часте побічне явище - діарея⁴
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія⁴
- Можливе коригування дози для менеджменту побічних явищ

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; ВМВ – велика молекулярна відповідь; ПЦГВ – повна цитогенетична відповідь БОЗУЛІФ (Bosulif®) - таблетки по 100 мг або по 500 мг. Кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 100мг бозутинібу; кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 500мг бозутинібу.

Коротка інструкція для медичного застосування. Покази до застосування. Бозуліф показаний для лікування дорослих з: вперше діагнованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Рн+) в хронічній фазі (показання затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показників молекулярної та цитогенетичної відповіді. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та підтвердження клінічної користі у довготривалому випробуванні, що наразі продовжується); хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Рн+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. Таблетку слід проковтнути цілою, не розламуючи. Лікування препаратом Бозуліф продовжують до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, що дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня. Вперше діагнований Рн+ ХМЛ у хронічній фазі: рекомендована доза складає 400 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. Рн+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії: рекомендована доза складає 500 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. У клінічних дослідженнях за участі дорослих пацієнтів з Рн+ ХМЛ дозу препарату підвищували на 100 мг один раз на день, максимум до 600 мг один раз на день, у пацієнтів, у яких не досягалась або не підтримувалась гематологічна, цитогенетична або молекулярна відповідь, та у яких не спостерігалися побічні реакції ступеня тяжкості 3 або вище при застосуванні початкової рекомендованої дози. Для більш детальної інформації дивіться повну інструкцію. **Протипокази:** БОЗУЛІФ протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до препарату. Серед реакцій на застосування препарату БОЗУЛІФ спостерігали анафілаксію. У клінічних дослідженнях препарату БОЗУЛІФ у вигляді протиракової монотерапії анафілактичний шок був зафіксований у менше ніж 0,2% пацієнтів, які отримували лікування. **Побічна дія:** Були зафіксовані наступні серйозні побічні реакції: анафілактичний шок, мієлосупресія, шлунково-кишкова токсичність (діарея), затримка рідини, печінкова токсичність та висип. Побічні реакції (частота 10% або більше), що були зафіксовані у пацієнтів з вперше діагнованим ХМЛ у дослідженні застосування бозутинібу у дозі 400 мг: діарея, нудота, тромбоцитопенія, висип, підвищення АЛТ, АСТ, ліпази, біль у животі, анемія, головний біль, втома, блювання, гарячка, інфекції дихальних шляхів, нейтропенія, астения, артралгія, зниження апетиту. Побічні реакції, що були зафіксовані у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії у неопорівняльному дослідженні (частота 10% або більше): діарея, нудота, біль у животі, висип, тромбоцитопенія, втома, гарячка, блювання, анемія, кашель, головний біль, підвищення АЛТ, АСТ, нейтропенія, артралгія, набряк, інфекції дихальних шляхів, зниження апетиту, біль у спині, назофарингіт, астения, плевральний випіт, задишка, свербіж, запаморочення, лейкопенія, підвищення рівню креатиніну у в крові, грип, біль у грудях. Діти. Безпеку та ефективність застосування препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів віком менше 18 років не встановлено. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Враховуючи результати дослідження на тваринах та механізм дії препарат БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду. Інформація щодо наявності бозутинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, впливу на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, чи на вироблення молока, відсутня. Проте відомо, що бозутиніб наявний у молоці лактуючих самиць щурів. Враховуючи можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, грудне вигодовування не рекомендоване під час лікування препаратом Бозуліф, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози. **Особливості застосування:** Під час застосування препарату БОЗУЛІФ у хворих спостерігається діарея, нудота, блювання та біль у животі. Спостереження стану і лікування пацієнтів слід проводити відповідно до стандарту терапії, включаючи призначення протиблювотних і протидіарейних препаратів, відновлення об'єму втраченої рідини. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів розвивається тромбоцитопенія, анемія та нейтропенія. Розгорнутий аналіз крові рекомендується виконувати щотижня протягом першого місяця терапії, а згодом – один раз на місяць або відповідно до клінічних показань. Для лікування мієлосупресії відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату. Бозутиніб може спричиняти підвищення рівня трансаміназ АЛТ та АСТ у плазмі крові. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів відбувається затримка рідини. Це може проявлятися у вигляді перикардального випоту, плеврального випоту, набряку легень та/або периферичних набряків. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів спостерігалася зменшення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації. За результатами дослідження на тваринах та враховуючи механізм дії застосування препарату Бозуліф у вагітних жінок може завдати шкоди плоду. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними або помірними інгібіторами СУРЗА підвищувало значення Стмах і АUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату окремо, що може підвищувати ризик розвитку токсичності. Слід уникати одночасного застосування сильних або помірних інгібіторів СУРЗА з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними індукторами СУРЗА знижувало значення Стмах і АUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. Слід уникати одночасного застосування сильних індукторів СУРЗА з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з інгібіторами протонної помпи знижувало значення Стмах і АUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. У якості альтернативи застосування інгібіторів протонної помпи, слід застосовувати антациди короткої дії або блокатори H2-гістамінових рецепторів та розділити прийом у часі (більше 2 годин) з прийомом препарату Бозуліф. **Фармакологічні властивості:** Бозутиніб є інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток ХМЛ; також бозутиніб є інгібітором кіназ родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматинібу форм кінази Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T3151 та V299L. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/16652/01/01, UA/16652/01/02, Наказ МОЗ №615 від 04.04.2018. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Бі." в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Література:

1. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim D-W et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul;89(7):732-42.
2. Keller G, Schaffhausen P, Brummendorf TH. Bosutinib: a dual SRC/ABL kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2009 Oct;2(5):489-97.
3. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. Br J Haematol. 2016 Jan;172(1):97-110.
4. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2014 Feb 27;123(9):1309-18.





Лікування хронічного мієлолейкозу (за рекомендаціями European LeukemiaNet)

Критерії відповіді на будь-який ІТК ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, а також ІТК ДРУГОЇ ЛІНІЇ в разі непереносимості (для пацієнтів у будь-якій фазі – хронічній, фазі акселерації або під час бластного кризу)			
Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початково		Високий ризик КХА/Ph+	
3 міс	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ ≤35% (ЧЦВ)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	Немає ПГВ* Ph+ >95%
6 міс	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0 (ПЦВ)	BCR-ABL ^{IS} 1-10% Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 міс	BCR-ABL ^{IS} ≤0,1% (ВМВ)	BCR-ABL ^{IS} >0,1-1%	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%
У подальшому незалежно від часу	ВМВ чи більш глибока відповідь	КХА/Ph- (-7 або 7q ⁻)	Втрата ПГВ. Втрата ПЦВ. Підтверджена втрата. ВМВ**.*. Мутації. КХА/Ph+
* 1/або. ** При двох послідовних визначеннях, в одному з яких BCR-ABL ^{IS} ≥1%. IS – міжнародна шкала. ІТК – інгібітор тирозинкінази. ЧЦВ – часткова цитогенетична відповідь; ПЦВ – повна цитогенетична відповідь; ВМВ – велика молекулярна відповідь; ПГВ – повна гематологічна відповідь; КХА клональні хромосомні аномалії.			

Рекомендації з лікування											
Лінія	Подія		ІТК у стандартних дозах ¹					Трансплантація			
Хронічна фаза											
			Іматиніб 400 мг 1 раз на день	Нилотиніб 300 мг 2 рази на день	Дазатиніб 100 мг 1 раз на день	Бозутиніб 500 мг 1 раз на день	ІТК ефективний при мутації T315I*	Пошук		Ало-ТГСК	
								HLA-типизація + сиблінгів	Нерідного донора	Можлива	Показана
1-ша	Початково		X	X	X			X ²			
2-га	Непереносимість ІТК першої лінії		Будь-який інший ІТК, схвалений для першої лінії								
	Невдача першої лінії	імаїтиніб		X ⁸	X	X	X	X			
		нілотиніб			X	X	X	X	X	X	
		дазатиніб		X ⁸		X	X	X	X	X	
3-тя	Непереносимість або невдача двох ІТК		Будь-який ІТК, що залишився								X
Будь-яка	Мутація T315I						X	X	X	X	

Фаза акселерації або бластного кризу										
Уперше діагностовані, попередньо не ліковані ІТК пацієнти	Почати з	X ³		X ⁴		X	X			
	Немає оптимальної відповіді, БК								X ⁷	X ⁵
Терапія ІТК в анамнезі		Будь-який інший ІТК			X ⁶				X ⁷	X ⁵
¹При виборі ІТК керуються переносимістю та безпечністю, а також характеристиками пацієнта (вік, супутні захворювання); ²тільки при початковій наявності застережних ознак (високий ризик, клональні хромосомні аномалії в клітинах Ph+); ³400 мг 2 рази на добу; ⁴70 мг 2 рази на добу або 140 мг 1 раз на добу; ⁵можуть потребувати перед ало-ТГСК, щоб контролювати захворювання і зробити трансплантацію можливою; ⁶за наявності мутації T315I; ⁷лише якщо ало-ТГСК може бути виконана, відсутній неконтрольований резистентний БК; ⁸у разі невдачі 400 мг 2 рази на добу. *На сьогодні в Україні не зареєстровані. Ало-ТГСК – аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.										

Визначення	
КХА	Клональні хромосомні аномалії
КХА/Ph+	КХА в клітинах Ph+; поява свідчить про невдачу терапії
ПГВ	Повна гематологічна відповідь: кількість тромбоцитів <450×10 ⁹ /л; кількість лейкоцитів <10×10 ⁹ /л; лейкоцитарна формула без незрілих форм гранулоцитів, базофілів <5%; селезінка не пальпується
Високий ризик	Оцінюється за індексом Sokal (>1,2), Euro-Score (>1,480) або EUTOS-Score (>87)
КХА в клітинах Ph+	Трисомія 8, друга Ph+ [+der(22)t(9;22)(q34;q11)], ізохромосома 17 [i(17)(q10)], трисомія 19 та ідер(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)
Мутації	Точкові мутації в домені кінази BCR-ABL (не плутати з поліморфізмом ABL1). У разі прогресування, невдачі лікування та за наявності застережних ознак рекомендовано аналіз на мутації за допомогою звичайного секвенування за Сенгером

Рекомендації з цитогенетичного та молекулярного моніторингу	
Під час встановлення діагнозу	G-banding, FISH у випадках Ph- (варіантні, приховані транслокації), якісна ПЛР (визначення типу транскрипту)
Під час лікування	RQ-PCR кожні 3 міс до досягнення ВМВ, потім кожні 3-6 міс або G-banding через 3, 6 та 12 міс до досягнення ПЦВ, потім кожні 12 міс. Щойно досягнуто ПЦВ, виконують FISH із клітинами крові
Невдача лікування, прогресування	RQ-PCR, аналіз мутацій, G-banding. У фазу бластного кризу – імунофенотипування
Застереження	Молекулярні та цитогенетичні дослідження виконують частіше. G-banding у разі мієлодисплазії або КХА/Ph-
FISH – флуоресцентна гібридизація in situ; RQ-PCR – кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі; ВМВ – велика молекулярна відповідь; G-banding – диференційне фарбування хромосом у клітинах кісткового мозку (аналіз мінімум 20 метафаз); КХА – клональні хромосомні аномалії; ПЦВ – повна цитогенетична відповідь; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.	

Визначення відповіді на терапію ДРУГОЇ ЛІНІЇ в разі невдачі лікування іматинібом (часові критерії; НЕ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ для відповіді на третю лінію терапії)			
Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початково		Немає ПГВ. Втрата ПГВ на фоні прийому іматинібу. Немає ЦВ на ІТК першої лінії. Високий ризик	
3 міс	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ ≤65%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 66-95%	Немає ПГВ або Ph+ >95% чи нові мутації
6 міс	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ <35% (ЧЦВ)	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph+ 36-65%*	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >65%* нові мутації
12 міс	BCR-ABL ^{IS} <1%* Ph+ 0 (ПЦВ)	BCR-ABL ^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%* нові мутації
У подальшому незалежно від часу	ВМВ або краща відповідь	КХА/Ph- (-7 або 7q ⁻) або BCR-ABL ^{IS} >0,1%	Втрата ПГВ. Втрата ПЦВ або ЧЦВ. Нові мутації. Втрата ВМВ**.*. КХА/Ph+
* 1/або. ** При двох послідовних визначеннях, в одному з яких BCR-ABL ^{IS} ≥1%. IS – міжнародна шкала. ІТК – інгібітор тирозинкінази.			

Визначення відповіді	
Оптимальна відповідь	Найкращі довгострокові результати. Зміна терапії не показана
Невдача	Необхідно призначити інше лікування, щоб знизити ризик прогресування та смерті
Застереження	Потрібно частіше оцінювати характеристики захворювання й відповідь на лікування, щоб у разі невдачі своєчасно змінити терапію

За матеріалами: 1. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122:872-884, 2013. 2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia. An update of concepts and management Recommendations of the European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 27:6041-51, 2009. 3. Baccarani M, Sagio G, Goldman J, et al: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 108:1809-1820, 2006.

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Бі.», що діє через своє Представництво в Україні.
PP-BOS-UKR-0007



Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту

У м. Києві 20-21 вересня відбувся захід, на який довго очікувала вітчизняна медична спільнота, – міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту». Ця масштабна подія об'єднала провідних експертів, фахівців та науковців у галузі онкології з США, Європи, Азії та України. Спеціалісти з усього світу зібралися задля того, щоб поділитися з колегами прогресивним науковим та практичним досвідом. Зарубіжні колеги провели не тільки класичний лекційний курс, а й унікальний захід – «живу хірургію», завдяки якому українські хірурги мали рідкісну можливість віртуально взяти участь в операціях і отримати відповіді на ті питання, що виникають безпосередньо у процесі оперативного втручання. Вже традиційно організатором конференції є Національний інститут раку (НІР) – провідна онкологічна, хірургічна та наукова установа країни. «Це, безумовно, важливий крок на шляху розвитку медицини в Україні, який дозволить удосконалити професійну майстерність та підвищити рівень знань українських лікарів у цій галузі онкології для досягнення світового рівня», – наголосила у своїй вступній промові директор НІР, доктор медичних наук Олена Олександрівна Колесник.



Пухлини стравоходу та шлунка



З доповіддю «Сучасні тенденції та підходи в лікуванні раку стравоходу» відкрив роботу секції, присвяченої пухлинам стравоходу та шлунка, науковий співробітник НІР, кандидат медичних наук Павло Сергійович Крахмальов.

– Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC) та реєстру Globocan, у світі у 2018 р. вже зареєстровано 572 034 нових випадків раку стравоходу (РС), захворювання стало причиною смерті 508 585 осіб. Найвища поширеність РС спостерігається у країнах Азії та східної частини Африки. Станом на 2014 рік в Україні зареєстровано 1652 випадки РС, а, за прогнозами IARC, до 2035 року цей показник зросте і становитиме 1885 випадків. Варто зазначити, що серед первинних хворих лише 54,2% охоплено спеціальним лікуванням, із них 7,7% (127 пацієнтів) отримали лише оперативне лікування, а 11,8% (195) – комбіновану та комплексну терапію. Частота раннього виявлення РС (на I або II стадії) становить 47,5% (784 пацієнтів).

Сучасні підходи у лікуванні злоякісних новоутворень, у тому числі РС, розробляються за безпосередньої участі Національної онкологічної мережі США (NCCN). NCCN – це організація, що є некомерційним об'єднанням 27 провідних світових онкологічних центрів, яку створено для покращення якості та підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень. У 2016 році NCCN розробила протоколи лікування РС та стравохідно-шлункового з'єднання. Згідно з рекомендаціями NCCN, залежно від стадії та поширеності злоякісного процесу, а також його анатомічної локалізації пацієнту може проводитись оперативне лікування, хіміо- та радіотерапія або застосовуватись комбінація цих методик.

Для резектабельних пухлин стравоходу найбільш прийнятними є такі види операцій: езофагогастректомія за методикою Ivor Lewis (виконання лапаротомії, правобічної торакотомії з внутрішньоплевральним формуванням стравохідного анастомозу), за методикою McKeown (виконання торакотомії та лапаротомії з формуванням цервікального анастомозу), малоінвазивні варіанти цих операцій (з виконанням торакоскопії та лапароскопії), трансхіатальна езофагогастректомія (лапаротомія з накладанням цервікального анастомозу) та робот-асистовані оперативні втручання. Загальна 5-річна виживаність після радикального хірургічного лікування становить 35%. Одним із видів паліативного хірургічного

втручання, який дедалі частіше виконується пацієнтам із нерезектабельними пухлинами стравоходу та середостіння, є стентування. Показаннями для проведення цієї операції є дисфагія, стравохідна норія, екстрастравохідна пухлина, яка спричиняє дисфагію чи ускладнена норією.

Оперативне лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями можна також доповнити передопераційною неоад'ювантною хіміопроменевою терапією. Так, доведено, що у пацієнтів із плоскоклітинною карциномою ефективність хіміопроменевої терапії як мінімум еквівалентна такій хірургічного лікування. Водночас променева терапія як самостійна методика лікування є неефективною (L.M. Best et al., 2016). Передопераційна хіміотерапія дозволяє збільшити кількість резекцій та 5-річну виживаність пацієнтів на 6% (B. Kidane, 2015). Проведення променевої терапії у хворих на рак верхньої третини стравоходу, які отримали сумарну вогнищеву дозу (СВД) опромінення >50 Гр, забезпечило повний регрес пухлини у 79,2% випадків, натомість у пацієнтів, які отримали СВД опромінення <50 Гр, цей показник становив 27,3% (S. Wang, 2006).

Таким чином, найбільш оптимальною схемою комбінованого лікування у хворих на РС є проведення дистанційної променевої терапії (СВД 50 Гр), системної чи внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з наступним оперативним втручанням. Цю методику лікування успішно використовують у НІР.



Сучасні підходи в імунотерапії при поширеному раку шлунка розглянув завідувач відділення малоінвазивної хірургії, ендоскопії та інтервенційної радіології НІР, доктор медичних наук Андрій Володимирович Лукашенко.

– Рак шлунка (РШ) – найбільш поширена форма злоякісних новоутворень у країнах Азії, зокрема, в Японії та Південній Кореї. Проте ця онкологічна патологія часто зустрічається і в Україні, що зумовлює необхідність пошуку та розроблення сучасних схем діагностики та лікування РШ, адаптованих до реалій вітчизняної медицини. Варто зазначити, що в економічно розвинених країнах Азії, де впроваджено ефективні скринінгові програми, частота виявлення захворювання на ранніх стадіях вища порівняно з іншими країнами.

Раннє діагностування та визначення стадії РШ мають надзвичайно важливе значення для вибору тактики ведення пацієнта. Проте неінвазивні методи діагностики мають свої недоліки. Так, точність

ПЕТ-КТ, МРТ, КТ з контрастуванням становить у середньому 68%. У зв'язку з цим протягом останніх років почали широко використовувати лапароскопічне стадіювання пухлин шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Цей метод включено у рекомендації NCCN (2015).

Що стосується методик лікування, то, без сумніву, хірургічне лікування залишається золотим стандартом при злоякісних новоутвореннях шлунка. Проте слід пам'ятати, що важливим є не лише радикальне видалення пухлини та прилеглих до неї тканин, а й лімфодисекція, яка дозволяє збільшити 5- та 10-річну виживаність на 15-25%. Операції, виконані без лімфодисекції та у зменшеному обсязі, призводять до частих рецидивів пухлин. Найчастіше зонами повторного виникнення злоякісних новоутворень є культя шлунка та дванадцятипалої кишки, парааортальні лімфовузли (T. Sano, 2007).

Слід зазначити, що у рекомендаціях NCCN (2015) РШ визнано агресивною формою злоякісних пухлин, при якій тільки хірургічне лікування не дає таких очікуваних результатів, як, наприклад, при колоректальному раку (КРР). У зв'язку з цим усі пацієнти з пухлинами стадії T2 за класифікацією TNM додатково потребують проведення неоад'ювантної хіміотерапії. Остання як доповнення до радикального хірургічного лікування злоякісних новоутворень знижує ризик метастазування з 37 до 24% і збільшує медіану виживаності з 23 до 36%, а також підвищує частоту R0-резекцій та значно розширює можливості для виконання малоінвазивних хірургічних втручань (Cunningham, 2006). Водночас проведення ад'ювантної хіміотерапії зменшує кількість рецидивів злоякісних новоутворень – з 29 до 19%, знижує частоту виникнення регіонарних метастазів – з 72 до 65% та практично не впливає на частоту виникнення віддалених метастазів (N Engl J Med, 2001).

Актуальним є питання стосовно лікування метастатичного РШ. Ще до недавнього часу такі хворі отримували тільки симптоматичну терапію. Проте використання сучасних препаратів, які досить добре переносяться пацієнтами, забезпечує збільшення середньої тривалості їх життя – з 4 місяців у хворих, які отримували тільки підтримувальну терапію, до 16 місяців у разі включення у схему лікування хіміотерапії (A.D. Wagner, 2006).

У цьому контексті особливу увагу слід приділити канцероматозу при РШ. Канцероматоз може бути цитологічним, і його не можна візуалізувати під час макроскопічного дослідження органів черевної порожнини, але патологічні клітини визначаються в інтраперитонеальних змивах. У таких випадках встановлюється IV стадія РШ. При цьому поєднання

ад'ювантної хіміотерапії та локальної перитонеум-ектомії покращує віддалені результати лікування та подовжує середню виживаність пацієнтів приблизно на 1,5 року. Водночас при канцероматозі P1, який визначається макроскопічно, ад'ювантна системна та інтраперитонеальна хіміотерапія практично не впливає на віддалені результати лікування.

Тривають дослідження з вивчення зв'язку певних генів з розвитком злоякісних пухлин шлунка. Результати цих досліджень допомогли б проводити лікування раку на молекулярному рівні. Проте вони потребують значних фінансових ресурсів, і поки що багато з них перебувають у стадії розробки.

Ще одним перспективним напрямом у лікуванні РШ зокрема та злоякісних новоутворень загалом є імунотерапія. На сьогодні ефективність анти-PD-1/PD-L1 терапії є доведеною. Використання препаратів цієї лінії забезпечує збільшення медіани виживаності. Проте перед онкологами постає ціла низка питань щодо імунотерапії при злоякісних новоутвореннях; наприклад, коли при РШ краще проводити імунотерапію — відразу після діагностування захворювання чи у разі неефективності інших видів лікування. У дослідженнях продемонстровано, що ці препарати краще призначати відразу. Це пов'язано з тим, що спочатку злоякісне новоутворення представлене одною групою генних мутацій, але коли пацієнт починає отримувати хіміотерапію та лікування таргетними препаратами, кількість варіантів генних мутацій у пухлині значно збільшується, що практично унеможливає використання специфічної імунотерапії (M. Jamal-Nanjani, 2015). Це зумовлює необхідність у пошуку інших підходів, які у майбутньому допоможуть покращити результати лікування хворих на РШ. Перспективним у цьому аспекті є також поєднання лікування таргетними препаратами та імунотерапії. Широко обговорюється можливість комплексного застосування імунотерапії та хіміотерапії. Серед онкологів немає однозначної позиції щодо використання таких комплексних методик, а даних клінічних досліджень, які б переконливо свідчили на користь їх ефективності, поки що недостатньо.

Таким чином, незважаючи на поширеність РШ та велику кількість досліджень, присвячених діагностиці та лікуванню захворювання, пошук оптимальної схеми лікування злоякісних новоутворень шлунка продовжується, а наявна терапія постійно вдосконалюється та доповнюється завдяки використанню новітніх патогенетично та етіологічно обґрунтованих технологій.



Доповідь «Рак шлунка, тактика лікування залежно від стадії» представив **завідувач відділення пухлин стравоходу та шлунка НІР, кандидат медичних наук Юрій Миколайович Кондрацький**.

— Для вибору тактики лікування та ведення пацієнтів із РШ надзвичайно важливе значення має правильне визначення стадії

захворювання. Незважаючи на те що всіх лікарів навчають використовувати загальноприйняту класифікацію TNM, у спеціалістів широкого профілю часто виникають деякі труднощі з правильним формулюванням діагнозу і, як наслідок, з адекватним визначенням стадії злоякісного новоутворення. При формулюванні діагнозу РШ та стадіюванні захворювання необхідно використовувати класифікацію TNM. Стадію захворювання обов'язково слід враховувати при виборі тактики подальшого лікування, адже відповідно до сучасних практичних рекомендацій злоякісні новоутворення шлунка стадії T2 та вище обов'язково підлягають неoad'ювантній терапії. Слід зауважити, що пухлини, які проростають у серозну оболонку шлунка, належать до стадії T4a, якщо ж у суміжні органи і тканини, то — до стадії T4b.

Алгоритм діагностики та лікування РШ залежно від стадії чітко сформульований у практичних рекомендаціях NCCN. У більшості міжнародних рекомендацій вказано, що при підозрі на злоякісне новоутворення шлунка пацієнту насамперед слід провести ендоскопічне дослідження. Кваліфікація та досвід лікарів-ендоскопістів, наявність якісного

обладнання, доступність цього дослідження є надзвичайно важливими для раннього виявлення пухлин ШКТ. Дедалі ширше використовуються ендосонаграфічні дослідження. За допомогою ендосонаграфії можна візуалізувати 5 шарів незміненої стінки шлунка, визначити протяжність ураження та інфільтрацію окремих шарів, розмежувати підслизову пухлину та новоутворення суміжної локалізації, оцінити стан періартеріальних лімфовузлів, виявити інвазію у сусідні органи і судини та з ймовірністю до 80% встановити глибину інвазії в межах слизово-підслизового шару. Перелічені фактори уможливають ендоскопічне видалення пухлини на ранніх стадіях раку (*carcinoma in situ*). При цьому частота лімфогенних метастазів становить 0%, частота локальних рецидивів — 5%, 5-річна виживаність — 95%.

Пацієнти з пухлинами стадії T1-T2 підлягають хірургічному лікуванню, а саме субтотальній чи проксимальній резекції шлунка, доповненій лімфодисекцією. Таким хворим перед оперативним втручанням обов'язково проводять діагностичну лапароскопію для уточнення стадії раку та визначення тактики подальшого лікування. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями стадії T2 і вище обов'язково проводять неoad'ювантну терапію, а також за необхідності — ад'ювантну. Це питання необхідно вирішувати на засіданні мультидисциплінарної комісії у складі хірурга-онколога, хіміотерапевта та радіолога. При пухлинах шлунка стадії T3 та вище рекомендована гастректомія. Варто зазначити, що спосіб подальшого відновлення безперервності ШКТ принципового впливу на віддалені результати лікування не має. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями стадії T4 та метастазами необхідно використовувати хіміотерапію. Існує багато схем такого лікування, проте жодна з них не є достатньо ефективною при онкологічних захворюваннях IV стадії. Тривалість життя таких пацієнтів становить від 5 до 12 місяців.

З найпоширеніших сьогоднях схем хіміотерапії найвищу ефективність продемонструвала FLOT (*docetaxel + oxaliplatin + fluorouracil/leucovorin*). Використання цієї схеми порівняно з іншими збільшує 5-річну виживаність на 10%. Дедалі більшої популярності набуває «сендвіч-терапія», яка передбачає 4 цикли неoad'ювантної хіміотерапії, потім оперативне лікування з попереднім лапароскопічним стадіюванням, після чого за необхідності ад'ювантну хіміотерапію (2-4 цикли).

Ще однією методикою лікування РШ є внутрішньоочеревинна гіпертермічна хіміотерапія — HIPEC. Цю терапію проводять пацієнтам із РШ стадії T4a за відсутності лапароскопічно та цитологічно підтвердженого канцероматозу. Проте її вплив на віддалені результати лікування у таких пацієнтів досі вивчають.

Узагальнюючи вищевикладене, можна зробити висновок, що правильне стадіювання РШ за класифікацією TNM за допомогою сучасних методів діагностики є визначальним для вибору оптимальної тактики лікування кожного конкретного пацієнта.

Пухлини ободової та прямої кишки



Роботу секції, присвяченої пухлинам ободової та прямої кишки, розпочала **Олена Олександрівна Колесник**, котра представила доповідь «Сучасні тренди в хірургічному лікуванні колоректального раку». Доповідач звернула увагу на актуальність питання підходів у лікуванні раку ободової кишки.

Починаючи з 1986 року, відтоді як В. Heald впровадив у клінічну практику тотальну мезоректумектомію, галузь лікування раку прямої кишки почала активно розвиватися. Так, було розроблено протокол МРТ-стадіювання, протокол гістологічного дослідження, доведено переваги променевої терапії в комбінації з тотальною мезоректумектомією. З 2005 року розпочалось активне впровадження лапароскопії в лікуванні раку прямої кишки, а згодом доведено переваги хіміопроменевої терапії. У 2007 році у Швеції Т. Holm, виконавши екстралеваторну тотальну мезоректумектомію, започаткував новий тренд у колоректальній хірургії.



Оскільки увага медичної спільноти була зосереджена в основному на раку прямої кишки, досліджень у галузі раку ободової кишки не так багато. Лише на початку 2007 року з'явилася концепція CME/CVL (полягає у повному видаленні мезоколоно з центральним лігуванням судин), визначено переваги поліхіміотерапії (ПХТ) та розпочато проведення перших рандомізованих досліджень з лікування раку ободової кишки. Якщо у 1980-90-х роках рак ободової кишки вважали прогностично кращим за рак прямої кишки, то вже починаючи з 2007 року ситуація змінилась, і пацієнти з пухлинами прямої кишки мали більш сприятливий прогноз. Останнім часом концепція CME/CVL викликає великий інтерес як методика, що знижує частоту локальних рецидивів і збільшує виживаність у пацієнтів із злоякісними пухлинами ободової кишки.

Останні зміни у класифікації TNM стосуються екстранодальних пухлинних депозитів, додатковими факторами негативного прогнозу є лімфоваскулярна, мікроциркулярна та периневральна інвазія злоякісних клітин. Європейський підхід до лімфодисекції передбачає видалення не лише лімфатичних вузлів, а й брижі, а також докладно описує ембріональний шар дисекції при мобілізації. Японський підхід до лімфодисекції при раку *in situ* передбачає виконання лімфодисекції в об'ємі D1, при стадії T1 — в об'ємі D2, при стадії T2 і вище — в об'ємі D3 з видаленням парааортальних лімфатичних вузлів. П'ятирічна безрецидивна виживаність як після відкритої, так і після лапароскопічної CME/CVL у змішаній групі пацієнтів із раком стадії T1-T3 становить 94% та порівнянна з такою при виконанні лімфодисекції в об'ємі D3 згідно з японською класифікацією. На жаль, така позиція доведена лише при пухлинах правої половини ободової кишки. Таким чином, західна і східна концепції резекції ободової кишки певною мірою подібні, проте акцентують увагу на різних аспектах оперативного втручання.

Доповідач також розглянула питання виконання CME/CVL при невідкладних оперативних втручаннях. Згідно з рекомендаціями Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES), у випадку дифузного калового перитоніту оптимальним є оперативне втручання, що дає змогу виконати damage-source control та забезпечує задовільний онкологічний об'єм. Бриджинг-терапія порівняно з невідкладним хірургічним втручанням потребує меншої кількості операцій із встановлення перманентної колостоми, більшої кількості первинних анастомозів, а також характеризується нижчою частотою ускладнень.



У своїй доповіді **професор Tekkis Paris, Королівська клініка Марсден (м. Лондон, Велика Британія)**, зауважив, що частота первинних випадків місцевопоширеного раку прямої кишки та місцевопоширеного рецидиву досить висока. Це зумовлює необхідність у стандартизації підходів до лікування захворювання у різних клінічних ситуаціях. Клінічними ознаками, які свідчать про поширеність процесу, є біль у промежині, сідниці та нижніх кінцівках, що виникає внаслідок залучення нервів у патологічний процес. Обстеження такого пацієнта починають із пальцевого дослідження прямої кишки, виконують гнучку сигмоїдоскопію, що дозволяє

Продовження на стор. 34.

Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту

Продовження. Початок на стор. 32.



визначити рухомість пухлини та її розташування відносно стінки кишки. Для визначення локалізації та поширеності пухлини використовують МРТ, для визначення відношення пухлини безпосередньо до таза необхідно провести ПЕТ-КТ. З метою виключення метастазів уражень товстої кишки також виконують колоноскопію. Розроблено МРТ-класифікацію, яка передбачає поділ таза на відділи та дозволяє визначити уражений відділ і, відповідно, обрати тактику хірургічного лікування.

Доповідач підкреслив, що тактику хірургічного лікування пацієнтів із місцевопоширеним раком прямої кишки має визначати мультидисциплінарна команда у складі хірурга, який спеціалізується на пухлинах ободової та прямої кишки, пластичного хірурга, уролога та гінеколога. Виконання резекції крижової кістки без участі нейрохірурга є безпечним лише на рівні S3 і нижче. Вживаність хворих після сакрумектомії становить 55%. Методики закриття дефекту промежини за допомогою перфоратора нижньої сідничної артерії (IGAR) та косого шкірно-м'язового клаптя прямого м'яза живота (ORAM) порівняно з іншими забезпечують кращі результати лікування. Серед протипоказань для оперативного втручання доповідач відзначив морбідне ожиріння, залучення у патологічний процес сідничного нерва та парааортальних лімфатичних вузлів.



Професор Nader K. Francis, Шпиталь Yeovil (м. Лондон, Велика Британія), представив доповідь «Трансанальна тотальна мезоректумектомія». У 2007 році Whiteford, Denk та Swanstrom вперше виконали ендоскопічне хірургічне втручання через анальний отвір (NOTES) – трансанальну ректосигмоїдектомію. Це поклало

початок розвитку цього напрямку колоректальної хірургії. Вже у 2010 році Sylla, Lacy та їх команда вперше виконали лапароскопічно-асистовану NOTES-трансанальну тотальну мезоректумектомію. Доцільність використання цієї методики зумовлюють хороша візуалізація під час оперативного втручання та прецизійне виділення прямої кишки в дистальному напрямку, більш чіткі краї резекції та нижча частота виконання резекції в об'ємі R1, вища якість видаленого препарату та збереження сфінктерного апарату. Ймовірність виконання повної чи майже повної тотальної мезоректумектомії при використанні трансанальної методики становить >96%, причому частота повної мезоректумектомії вища порівняно з такою при лапароскопічному підході, чисті краї резекції – у 2,4% випадків. Методика трансанальної тотальної мезоректумектомії є альтернативою, яка забезпечує хороші результати лікування у складних випадках. Зокрема, її доцільно використовувати у пацієнтів із морбідним ожирінням та чоловіків із низько розташованими пухлинами прямої кишки.

Однак при проведенні цього оперативного втручання для досягнення кращого результату необхідні спеціальне обладнання та специфічний інструментарій. Професор також наголосив на важливості спеціалізованих курсів та майстер-класів для хірургів, які прагнуть опанувати методику трансанальної

тотальної мезоректумектомії. Він зазначив, що часто-та випадків ушкодження уретри та газової емболії ко-релює з рівнем володіння хірургом цією методикою.



Доповідь **професора Andreas Shamiyeh (м. Відень, Австрія)** була присвячена лапароскопічній лівобічній геміколектомії (ГКЕ) та лапароскопічній резекції сигмоподібної кишки (РСК). Доповідач підкреслив важливість дотримання принципів хірургії прискореної реабілітації – ERAS. Зокрема, необхідність в адекватній

гідратації пацієнта є обґрунтованою, питання ж про обов'язкове механічне очищення кишечника перед операцією досі залишається відкритим.

Особливу увагу професор Andreas Shamiyeh звернув на правильне укладання хворого на операційному столі з використанням пневмокомпресії нижніх кінцівок, що значно знижує частоту післяопераційних ускладнень. При лапароскопічній ГКЕ та РСК необхідно дотримуватися принципів СМЕ/CVL та виконання оперативних втручань у правильних анатомічних просторах.

У доповіді продемонстровано технічні аспекти кожного етапу цих операцій, в основу яких було покладено досвід клініки. Найперше при ЛГКЕ та РСК перев'язують верхню брижову вену, що значно спрощує подальші маніпуляції. При проведенні лапароскопічних втручань медіальний доступ є найкращим із технічних причин, оскільки забезпечує адекватну візуалізацію анатомічних структур, а також з онкологічних міркувань, тому що саме цей доступ дозволяє повною мірою використати можливість no-touch методики. При мобілізації кишки увага приділяється збереженню симпатичної іннервації шляхом застосування низькочастотної енергії, особливо у молодих осіб. Для оцінки адекватності кровопостачання анастомозу використовують інтраопераційне введення індоціаніну зеленого. Після формування степлерного анастомозу рутинно проводиться гнучка ендоскопія для огляду місця анастомозу на предмет прохідності, кровотечі та дефектів. Обшивання степлерного анастомозу ручним швом не рекомендовано виробником степлерів, але у випадках, коли існують сумніви у герметичності анастомозу чи конгруентності тканин, можна використати цей хірургічний прийом. Водночас формування протективних ілеостом при проведенні лапароскопічних ЛГКЕ та РСК не показано.

Доповідь «Комбіноване лікування раку прямої кишки», підготовлену разом з **Олександром Киреченком, Темпельська університетська медична школа (м. Піттсбург, США),** представила **Олена Олександрівна Колесник.** Незважаючи на те що існує достовірна доказова база стосовно ефективності комбінованого лікування раку прямої кишки, в Україні комбіноване лікування злоякісних пухлин цієї локалізації проводиться лише у третині випадків. Променева терапія (ПТ) у поєднанні з тотальною мезоректумектомією забезпечує кращі результати. Крім того, доведено, що ефективність хіміопроменевої терапії (ХПТ) вища порівняно з ПТ. ХПТ підлягають пацієнти зі злоякісними пухлинами середньоампулярного та нижньоампулярного відділів прямої кишки. Згідно з рекомендаціями NCCN, тривалий курс ХПТ показаний при раку прямої кишки стадії T3-T4 N+, а короткий курс ХПТ показаний хворим із резектабельними пухлинами стадії T2-T3 із наступним хірургічним лікуванням через 6-8 тижнів. Неоад'ювантна ХПТ дає змогу зменшити розмір пухлини та виконати сфінктерозберігаючу операцію, а також достовірно знижує частоту локальних рецидивів. Останні публікації свідчать про можливість проведення короткого курсу ХПТ у пацієнтів із пухлинами стадії T4 з інтервалом 4-8 тижнів, оскільки

тривалий курс ХПТ не має переваг стосовно віддалених результатів лікування. Операцію Хольма через низку специфічних ускладнень, таких як синдром хронічного болю у промежині, кили промежини, інфекційні ускладнення, необхідно виконувати лише у випадках місцевопоширеного раку прямої кишки.

Що стосується лікування місцевопоширеного раку, то сучасним світовим трендом є ескалація доз ПТ. Так, найвищу ймовірність досягти повного регресу пухлини забезпечує проведення ПТ із сумарною дозою ≥ 70 Гр. Вживаність у пацієнтів із повним регресом пухлини після ескалаційної ПТ тотожна такій у пацієнтів із раком прямої кишки стадії T1 та раком *in situ*.



Леонід Семенович Білянський, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця завершив засідання секції, присвяченої пухлинам ободової та прямої кишки, доповіддю «Дивертивна та перманентна стома. Сучасний стан проблеми».

Формування стом та догляду за ними є актуальною проблемою, оскільки частота накладання дивертивних стом упродовж останніх років значно зросла. Наприклад, частота накладання перманентних стом після черевно-промежинної екстирпації прямої кишки з приводу раку прямої кишки становить 9-50%. Що стосується кишкового анастомозу, найвища частота його неспроможності спостерігається після формування колоректального анастомозу. Наявність стоми зменшує клінічні прояви неспроможності анастомозу, але не впливає на частоту їх виникнення.

Як зауважив доповідач, правильно сформована стома має бути простою у технічному виконанні, мати мінімальний ризик розвитку ускладнень, добре функціонувати та бути зручною у догляді. Важливим моментом також є інформування хворого про необхідність накладання стоми та визначення місця її формування. Вирізняють такі стоми: кінцеву одну-та двоствольну, а також петльові. Для того щоб запобігти ускладненням, ключовими моментами є досягнення хорошої мобілізації кишки та її правильна фіксація, рекомендоване фіксування стоми лише до шкіри. При формуванні перманентної стоми для запобігання появі парастомальних кил кишку необхідно проводити в підочеревинному тунелі. Основними ускладненнями після накладання стоми є обструкція, ішемія, сепарація, рефракція, пролапс стоми, дерматит, парастомальні кили. У випадку накладання ілеостоми можливий високий дебіт кишкового вмісту.

Щодо питання вибору стоми, то петльова ілеостома простіша у виконанні і догляді та має нижчу частоту ускладнень порівняно з колостомами. Кількість пацієнтів, які залишаються з постійною стомою, коливається від 8 до 30%. Незалежними предикторами, які вказують на неможливість закриття стоми, є ІМТ >40 кг/м², ультранизкий (<4 см) або колоанальний анастомоз, неспроможність анастомозу та рецидив раку прямої кишки. Оптимальний термін закриття дивертивної стоми остаточно не визначений, однак слід віддавати перевагу більш пізньому терміну закриття стоми – не раніше ніж через 3 місяці, а за необхідності проведення ад'ювантної терапії – після стабілізації загального стану хворого.

Зі стрімким розвитком медицини етіологія та патогенез злоякісних новоутворень ШКТ стають більш зрозумілими. Сучасні методики лікування на генному, молекулярному та імунному рівні покращують віддалені результати лікування та подовжують життя пацієнта. Проведення науково-практичної конференції, присвяченої проблемі злоякісних пухлин ШКТ, дає змогу лікарям-онкологам систематизувати знання та отримати цінну інформацію, що, безумовно, є надзвичайно актуальним та важливим для української медичної спільноти.

Підготували **Анна Кальченко та Роксоляна Щеглюк**



Кабометикс® (кабозантиніб) зареєстрований в Україні

Наказом МОЗ України від 05.06.2018 № 1071 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медицих імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів» був зареєстрований інноваційний протипухлинний препарат Кабометикс® (кабозантиніб; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20, 40 та 60 мг № 28 у блістерах та № 30 у пляшках).

Кабозантиніб — низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази. Препарат пригнічує множинні рецепторні тирозинкінази, які беруть участь у процесах росту пухлини та ангиогенезу, патологічної зміни кісткової тканини, розвитку стійкості пухлини до лікарських засобів і метастазування. У результаті оцінки інгібуючої активності стосовно різних кіназ кабозантиніб був визначений як інгібітор рецепторів фактора росту гепатоцитів (MET) та фактора росту ендотелію судин (VEGF). Крім того, кабозантиніб інгібує інші тирозинкінази, включаючи GAS6-рецептор (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, рецептор фактора стовбурових клітин (KIT), TRKB, Fms-подібну тирозинкіназу-3 (FLT3) та TIE-2. У широкому діапазоні доклінічних моделей пухлини кабозантиніб дозозалежно пригнічував ріст пухлини, викликав регресування пухлини та/або запобігав метастазуванню.

Кабометикс® показаний для лікування розповсюдженої нирковоклітинної карциноми (НKK) у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на VEGF. Препарат застосовується перорально, рекомендована доза становить 60 мг 1 раз на добу. У разі необхідності дозу можна зменшити до 40 мг, а потім до 20 мг на добу. Лікування слід продовжувати до початку прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності.

Ефективність і безпеку кабозантинібу в лікуванні НKK вивчали у двох рандомізованих дослідженнях III фази.

У дослідженні CABOSUN пацієнтів з розповсюдженою НKK (n=658), які раніше отримали принаймні одну лінію

антиангіогенної терапії, рандомізували на дві групи для прийому кабозантинібу 60 мг або еверолімусу 10 мг щодня до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Середня тривалість лікування становила 7,6 міс для кабозантинібу та 4,4 міс для еверолімусу. Результати показали статистично значуще покращення виживаності без прогресування (7,4 vs 3,8 міс), загальної виживаності (21,4 vs 16,5 міс) та частоти об'єктивної відповіді (17 vs 3%) в групі кабозантинібу. Порівняно з еверолімусом кабозантиніб зменшував ризик прогресування або смерті на 42% (p<0,0001).

У дослідженні CABOSUN раніше не лікованих пацієнтів з розповсюдженою НKK (n=157) рандомізували для прийому кабозантинібу (60 мг щоденно) або сунітинібу (50 мг щоденно, 4 тижні лікування — 2 тижні перерви) до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Кабозантиніб значно покращував виживаність без прогресування (8,6 міс проти 5,3 міс для сунітинібу), загальну виживаність (зменшення ризику смерті на 20%) та частоту об'єктивної відповіді (20 vs 9%).

Література

1. Наказ МОЗ України від 05.06.2018 № 1071 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медицих імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів». <http://moz.gov.ua>.
2. Choueiri T.K. et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373: 1814-1823.
3. Choueiri T.K. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May; 94: 115-125.

Підготував **Олексій Терещенко**

У New England Journal of Medicine опубліковані результати дослідження CELESTIAL щодо застосування кабозантинібу у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою

4 червня компанія Ipsen оголосила про публікацію в New England Journal of Medicine результатів дослідження III фази CELESTIAL, у якому вивчали ефективність застосування кабозантинібу (Кабометикс®) у раніше лікованих пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) пізніх стадій.

Рандомізоване дослідження III фази CELESTIAL з вивчення ефективності кабозантинібу в пацієнтів із поширеною ГЦК було проведено більш ніж у 100 центрах на території 19 країн. У дослідження було включено 760 пацієнтів із ГЦК пізніх стадій, які раніше отримували сорафеніб і не більше двох курсів системної терапії та з достатнім функціонуванням печінки. Набір у дослідження був завершений у вересні 2017 р. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для прийому кабозантинібу (60 мг 1 р/добу) або плацебо і стратифіковані залежно від етіології захворювання (гепатит С, гепатит В або інший), географічного регіону (Азія й інші регіони) й наявності позапечінкового поширення та/або макросудинної інвазії. Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна виживаність (ЗВ), а вторинними — виживаність без прогресування (ВБП) та частота об'єктивної відповіді. Крім того, оцінювали результати, які повідомляв пацієнт, біомаркери та безпечність препарату.

Результати, вперше представлені у січні 2018 р. на симпозиумі з питань гастроінтестинальних онкологічних захворювань Американського товариства клінічної онкології (ASCO-GI), продемонстрували клінічно та статистично значуще покращення ЗВ та ВБП при лікуванні кабозантинібом. Медіана становила 10,2 міс у групі кабозантинібу проти 8,0 міс у групі плацебо (відношення ризиків — ВР — 0,76; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,63-0,92; p=0,0049). Медіана ВБП у пацієнтів, що приймали кабозантиніб, була більш ніж у 2 рази вищою, ніж у тих, хто приймав плацебо, — 5,2 і 1,9 міс відповідно (ВР 0,44; 95% ДІ 0,36-0,52; p<0,0001).

Частота отримання об'єктивної відповіді за критеріями RECIST 1.1 становила 4,0% у групі кабозантинібу та 0,4% у групі плацебо (p=0,0086), контроль захворювання (часткова відповідь або стабілізація) був досягнутий у 64 та 33% пацієнтів відповідно.

У підгрупі пацієнтів, які до включення в дослідження отримували лише сорафеніб (70% учасників), медіана ЗВ становила 11,3 міс для кабозантинібу проти 7,2 міс для плацебо (ВР 0,70; 95% ДІ 0,55-0,88), медіана ВБП — 5,5 проти 1,9 міс відповідно (ВР 0,40; 95% ДІ 0,32-0,50).

Небажані події узгоджувалися з профілем безпеки кабозантинібу. Найбільш поширеними (≥10%) небажаними подіями 3 або 4 ступеня в групі кабозантинібу порівняно з групою плацебо були долонно-підшовний синдром (17 проти 0%), гіпертензія (16 проти 2%), підвищення активності аспартат-амінотрансферази (12 проти 7%), втомлюваність (10 проти 4%) та діарея (10 проти 2%).

На підставі результатів дослідження CELESTIAL очікується схвалення нового показання для застосування кабозантинібу в Європейському Союзі та США, відповідні заявки вже подані до Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) та Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США.

Література

1. Ipsen announces CELESTIAL phase 3 pivotal trial results in the New England Journal of Medicine. 04 July 2018 Press Release. <https://www.ipsen.com>.
2. Abou-Alfa G.K. et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018; 379: 54-63.

Підготував **Олексій Терещенко**

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Принципи застосування еверолімусу у складі комбінованої терапії при метастатичному гормон-рецепторпозитивному раку молочної залози

Станом на 2012 рік захворюваність на рак молочної залози у світі посідала 2-ге місце серед усіх форм раку та 1-ше місце у структурі захворюваності у жінок. За даними Американського товариства з вивчення раку, у 2017 році цей тип раку діагностовано у 255 180 американців, серед яких понад 16% помирає. У 75% випадків клітини раку молочної залози не мають рецепторів 2-го типу людського епідермального фактора росту (HER2-), але експресують рецептори до естрогену чи прогестерону, тобто є гормон-рецепторпозитивними (HR+). Основним методом лікування при таких формах раку є ендокринна терапія, що впливає на естрогенові рецептори. Проте у частини пацієнтів формується резистентність, і хвороба швидко прогресує. Це зумовило необхідність розроблення нових класів лікарських засобів, котрі впливали б на швидкість росту та виживання пухлинних клітин.

Одним з основних сигнальних шляхів, задіяних у процесі виживання та росту пухлинних клітин, вважається шлях фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K) / протеїнкіназа АКТ / мішень рапаміцину у ссавців (mTOR). Кінцевим ефектором цього шляху є mTOR, що складається з двох окремих мультибілкових комплексів TOR1 та 2. Тому при неефективності ендокринної терапії додавання інгібіторів цього шляху з метою запобігання, затримки чи подолання резистентності є патогенетично обґрунтованим.

До таких препаратів належить **інгібітор mTOR еверолімус**. Це аналог рапаміцину, механізм дії якого полягає у зв'язуванні з внутрішньоклітинним білком FKBP-12. Утворений комплекс зв'язується з mTOR1 та пригнічує активність протеїнкінази mTOR, обмежуючи таким чином ріст пухлинних клітин. За результатами клінічного дослідження BOLERO-2, комбінація еверолімус + екземестан схвалена для застосування у пацієнток у постменопаузі з пізніми стадіями раку молочної залози (HER2- HR) після неефективної терапії нестероїдними інгібіторами ароматази (HIA) анастрозолом чи летрозолом. Ефективність такої комбінації доведена також при метастатичному раку молочної залози (HER2- HR+) у разі рецидивів чи прогресування на фоні терапії HIA.

Незважаючи на те, що ефекти інгібіторів PI3K та mTOR частково дублюються, вони володіють чіткими перевагами насамперед у пацієнтів з різним мутаційним статусом ключових генів, таких як *PIK3CA*. Як свідчать результати досліджень BELLE-2 та BELLE-3, інгібітори PI3K більш ефективні у пацієнтів з мутаціями *PIK3CA*, тоді як еверолімус однаково ефективний у пацієнтів з мутаціями і без них. Так, результати досліджень підтверджують, що на виживання пухлинних клітин впливає не лише шлях PI3K/mTOR, а й комбінація мутацій, присутніх у пухлині на даний момент.

Іншим важливим чинником росту пухлин є шлях циклінзалежної кінази (CDK) 4/6. Активні циклін-D-CDK4/6 комплекси сприяють проліферації клітин через гіперфосфорилування білка ретинобластоми та вивільнення транскрипційного фактора E2F, необхідного для прогресування клітинного циклу. Шлях PI3K/AKT/mTOR може взаємодіяти зі шляхом CDK4/6 через посилення експресії цикліну D1, що збільшує кількість активних циклінових комплексів D1-CDK4/6 за такими механізмами:

- активація транскрипційного фактора CREB (цАМФ-відповідний елементзв'язувальний фактор) через фосфорилування ключового залишку серину під дією PI3K → зв'язування CCND1 (реакційні елементи CREB у генному промоторі цикліну D1) → активація транскрипції генів та збільшення експресії цикліну D1;
- фосфорилування 4E-BP1 (фактор ініціації еукаріотів 4E-зв'язувальний протеїн 1) під впливом PI3K → посилення трансляції білка цикліну D1;

- блокада глікогенсинтази кінази-3β (GSK3β) під впливом АКТ → стабілізація β-катеніну → активація сайту TCF промотора CCND1 → посилення експресії цикліну D1.

Інгібітори CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб і рибоцикліб) схвалені у комбінації з HIA як перша лінія терапії для пацієнток у постменопаузі з пізніми стадіями раку молочної залози (HER2- HR+) або наявністю метастазів. Монотерапію абемациклібом можна також застосовувати при метастатичних формах раку у пацієнтів, котрі отримували ендокринну терапію та хіміотерапію. За умови метастазування на фоні ендокринної терапії абемацикліб чи палбоцикліб застосовують у комбінації з фулвестрантом. У клінічних дослідженнях III фази інгібітори CDK4/6 забезпечували значне подовження безрецидивної виживаності. Однак до цих препаратів часто розвивається резистентність, що вимагає зміни схеми лікування. Доклінічні дослідження дозволяють припустити, що пухлини, не чутливі до палбоциклібу, переважно є резистентними до рибоциклібу, проте у них збережена сигналізація через шлях mTOR, на що вказують сталі або підвищені рівні АКТ та кінази S6. Крім того, резистентні до палбоциклібу та фулвестранту пухлини можуть стати чутливими до фулвестранту при застосуванні еверолімусу або інгібітора PI3K.

Результати досліджень, у яких вивчали ефективність еверолімусу у комбінації з ендокринною терапією, хіміотерапією та інгібіторами CDK4/6, підсумовані у таблиці 1.

Застосування еверолімусу як другої лінії терапії

Комбінація еверолімус + екземестан. Ефективність цього виду комбінованої терапії вивчали у дослідженні III фази BOLERO-2 та в декількох дослідженнях з розширеним доступом і спостереженням у реальному часі (4EVER, BALLET, STEPAUT, BRAWO).

BOLERO-2 — це подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності застосування комбінації еверолімус + екземестан у 724 пацієнток у постменопаузі з пізніми стадіями локального раку чи метастатичним раком молочної залози (HER2- HR+), у яких на фоні терапії HIA спостерігали прогресування захворювання чи рецидиви. Кінцевий аналіз первинної кінцевої точки показав істотно довшу тривалість виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні вказаної комбінації порівняно з поєднанням екземестану та плацебо (медіана 7,8 проти 3,2 міс відповідно; BP 0,45; 95% ДІ 0,38-0,54; $p < 0,0001$). При цьому вплив на ВБП у групі пацієнтів, що лікувалися еверолімусом, не залежав від особливостей попередньої терапії (ад'ювантна терапія чи хіміотерапія), наявності вісцеральних метастазів або ураження кісток. Таким чином, результати дослідження BOLERO-2 стали підґрунтям для нормативного схвалення комбінації еверолімус + екземестан і включення її до терапевтичних рекомендацій.

У дослідженнях з розширеним доступом 4EVER, BRAWO та STEPAUT оцінювали ефективність

комбінації еверолімус + екземестан у більш гетерогенних популяціях пацієнтів, ніж у BOLERO-2. Зокрема, у дослідженні III фази 4EVER взяла участь 281 жінка у постменопаузі з пізніми стадіями локального чи метастатичним естроген-рецепторпозитивним раком молочної залози та прогресуванням захворювання на фоні попередньої ендокринної терапії. Понад 30% пацієнтів попередньо отримували ≥ 4 схеми лікування з приводу метастатичного раку, 32% пацієнтів раніше застосовували екземестан. Загальна швидкість відповіді (ЗШВ) після 24 тижнів лікування (первинна кінцева точка) становила 8,9%, а медіана ВБП (вторинна кінцева точка) — 5,6 міс. Після попереднього застосування екземестану показники ефективності лікування не змінювалися, тоді як попередня хіміотерапія при метастатичній формі раку знижувала ефективність: ЗШВ — 11,5%, медіана ВБП — 6,2 міс порівняно з 6,6% та 5,2 міс відповідно. Це вказує на необхідність застосування комбінації еверолімус + екземестан перед хіміотерапією.

Обсерваційне дослідження BRAWO включало жінок у постменопаузі, які отримували вказану комбінацію як першу або другу лінію терапії з приводу пізніх стадій чи метастатичних форм раку (HER2- HR+) з прогресуванням та рецидивами на фоні попереднього застосування HIA. На етапі другого проміжного аналізу медіана ВБП (первинна кінцева точка) перших 500 пацієнтів становила 8,0 міс у загальній популяції, що зіставне з результатами дослідження BOLERO-2. Серед пацієнтів, які отримували еверолімус + екземестан як першу лінію терапії ($n=131$), медіана ВБП становила 10,1 міс.

В австрійському обсерваційному дослідженні STEPAUT в умовах реального життя оцінювали ефективність та безпеку комбінації еверолімусу (початкова доза 5 чи 10 мг з дозволом зменшення або підвищення на 5 мг) з екземестаном як другу і наступні лінії терапії у 225 жінок у постменопаузі з пізніми стадіями раку (HER2- HR+). При використанні цієї комбінації медіана ВБП становила 9,5 міс. У разі постійного застосування еверолімусу в дозі 10 мг упродовж усього дослідження медіана ВБП становила 9,1 міс, а 5 мг — 6,5 міс.

Учасниками дослідження BOLERO-6 були 309 жінок у постменопаузі з пізніми стадіями чи метастатичним раком молочної залози (HER2- ER+), у котрих спостерігали прогресування хвороби чи рецидиви на фоні терапії HIA. У II фазі порівнювали ефективність комбінації еверолімус + екземестан ($n=104$) з монотерапією еверолімусом ($n=103$) або капєцитабіном ($n=102$). Медіана ВБП при вказаних режимах терапії становила 8,4; 6,8 та 9,6 міс відповідно (BP 0,74 при порівнянні з монотерапією еверолімусом та 1,26 при порівнянні з монотерапією капєцитабіном). Медіана ВБП комбінації еверолімус + екземестан зіставна з такою у дослідженні BOLERO-2 та свідчить про доцільність використання такого лікування у цієї когорті хворих. Медіана ВБП при монотерапії капєцитабіном істотно перевищувала таку у попередніх дослідженнях (4,1-7,9 міс). Однак цей показник слід трактувати з обережністю: на результати можуть впливати розбіжності між групами у початкових характеристиках і прогностичних факторах, а також інформативне цензурування в контексті відкритого дослідження. Таким чином, перевага капєцитабіну над комбінацією еверолімус + екземестан потребує подальшого вивчення.

Комбінації еверолімус + тамоксифен, фулвестрант чи стандартна ендокринна терапія. У відкритому рандомізованому дослідженні II фази

Таблиця 1. Результати проспективних клінічних досліджень із вивчення ефективності застосування еверолімусу у комбінації з іншими препаратами при пізніх стадіях раку молочної залози (HER2- HR+)					
Назва дослідження / ID номер	Інший препарат (еверолімус + ...)	Фаза, лінія	Учасники	Первинна кінцева точка	Побічні ефекти 3-4 ступенів, %
Комбінація з ендокринною терапією					
BOLERO-2 / NCT00863655	Екземестан	III, 1	137 жінок у постМП	Медіана ВБП 11,5 міс еверолімус + екземестан проти 4,1 міс плацебо + екземестан (BP 0,39; 95% ДІ 0,25-0,62)	Еверолімус + екземестан: гіперглікемія – 8
BOLERO-2 / NCT00863655	Екземестан	III, 1-2+	666 жінок у постМП	Медіана ВБП 7,8 міс еверолімус + екземестан проти 3,2 міс плацебо + екземестан (BP 0,45; 95% ДІ 0,38-0,54)	Еверолімус + екземестан: стоматит – 8; анемія – 7; підвищення рівня ГПТ – 7
BOLERO-6 / NCT01783444	Екземестан, капецитабін	II, 1-2+	309 жінок у постМП	Медіана ВБП 8,4 міс еверолімус + екземестан проти 6,8 міс еверолімус (BP 0,74; 90% ДІ 0,57-0,97) або 9,6 міс капецитабін (BP 1,26; 90% ДІ 0,96-1,66)	Еверолімус + екземестан: анемія – 13; стоматит – 9; підвищення рівня ГПТ/АСТ – 9/7; втомлюваність – 8; пневмонія – 7; гіпертензія – 6
BOLERO-4 / NCT01698918	Летрозол → екземестан	II, 1	202 жінки у постМП	Медіана ВБП 22,0 міс еверолімус + летрозол; 3,7 міс еверолімус + екземестан	Еверолімус + летрозол: анемія – 10; гіпертензія – 8; гіпертригліцеридемія – 6; стоматит – 6; зменшення маси тіла – 6
TAMRAD / NCT01298713	Тамоксифен	II, 2	111 жінок у постМП	Клінічна користь на 6 міс 61% для еверолімусу + тамоксифен проти 42% для тамоксифену	Еверолімус + тамоксифен: стоматит – 11; біль – 9; інфекції – 7; анорексія – 7; втомлюваність – 6; тамоксифен: біль – 18; втомлюваність – 11
MANTA / NCT02216786	Фулвестрант	II, 2+	333 жінки у постМП	Медіана ВБП 12,3 міс еверолімус + фулвестрант проти 5,4 міс фулвестрант (BP 0,63; 95% ДІ 0,42-0,92)	Еверолімус + фулвестрант: стоматит – 12; інфекції – 7
PrE0102 / NCT01797120	Фулвестрант	II, 1-2+	131 жінка у постМП	Медіана ВБП 10,3 міс еверолімус + фулвестрант проти 5,1 міс плацебо + фулвестрант (BP 0,61; 95% ДІ 0,40-0,92)	Еверолімус + фулвестрант: стоматит – 11; пневмоніт – 6; втомлюваність – 6
NCT02291913	Стандартна ЕТ	II, 1-2+	47 жінок у преМП чи постМП	Медіана ВБП 6,6 міс	Еверолімус + ЕТ: стоматит – 6
Комбінація з ендокринною терапією та інгібіторами CDK4/6					
CLEE011X2106 / NCT01857193	Екземестан + рибоцикліб	I, 1-2+	83 жінки у постМП	РДДІІ рибоцикліб 300 (3 тижні, 1 тиждень перерви) + еверолімус 2,5 + екземестан 25	Еверолімус + екземестан + рибоцикліб: нейтропенія – 33; зниження рівня нейтрофілів – 19; лейкопенія – 11
TRINITI-1 / NCT02732119	Екземестан + рибоцикліб	I/II, 1-2+	17 чоловіків чи жінок у постМП	МДД не досягнуто; РДДІІ рибоцикліб 300 + еверолімус 2,5 + екземестан 25	Еверолімус + екземестан + рибоцикліб: нейтропенія – 59; анемія – 18; пневмоніт – 18; задишка – 12; лейкопенія – 12
Інші комбінації					
NCT00473005	Капецитабін	I, 1-3	18 жінок у преМП чи постМП	МДД еверолімус 7,5 + капецитабін 825/м ² площі поверхні тіла	Еверолімус + капецитабін: біль – 11; анемія – 11; фебрильна нейтропенія – 11; нейтропенія – 11; тромбоцитопенія – 11
NCT00915603	Паклітаксел + бевацизумаб	II, 1-2	111 жінок у преМП чи постМП	Медіана ВБП 9,1 міс еверолімус + паклітаксел + бевацизумаб проти 7,1 міс плацебо + паклітаксел + бевацизумаб	Еверолімус + паклітаксел + бевацизумаб: нейтропенія – 20; стоматит – 15; втомлюваність – 15; анемія – 11; нейропатія – 11; плацебо + паклітаксел + бевацизумаб: нейтропенія – 27; нейропатія – 13
АСТ – аспартатамінотрансфераза; BP – відносний ризик; ГПТ – γ-глутамілтрансфераза; ДІ – довірчий інтервал; ЕТ – ендокринна терапія; МДД – максимальна допустима добова доза у міліграмах; МП – менопауза; РДДІІ – рекомендована добова доза для досліджень II фази у міліграмах.					

TAMRAD порівнювали ефективність комбінації еверолімус + тамоксифен і монотерапії тамоксифеном як другої лінії терапії у 111 жінок в постменопаузі, які попередньо лікувалися НІА. Показник клінічної користі на 6-му місяці (первинна кінцева точка) становив 61% у групі комбінованої терапії та 42% у групі монотерапії, а середній час до прогресування – 8,6 та 4,5 міс відповідно. На момент публікації результатів у групі комбінованої терапії медіана загальної виживаності не була досягнута, а у групі тамоксифену становила 32,9 міс.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні II фази PrE0102 порівнювали ефективність комбінацій еверолімус + фулвестрант та фулвестрант + плацебо у 131 жінок у постменопаузі з метастазуванням або рецидивами на фоні ад'ювантної терапії НІА. Медіана ВБП становила 10,3 та 5,1 міс відповідно (BP 0,61; 95% ДІ 0,40-0,92; p=0,02).

Подвійний інгібітор mTOR вістусертиб. У відкритому рандомізованому дослідженні II фази MANTA вивчали чотири терапевтичні режими: застосування фулвестранту, еверолімусу + фулвестранту та вістусертибу + фулвестранту і вістусертибу у безперервному чи інтермітуючому режимі в 333 жінок у постменопаузі з прогресуванням, метастазуванням чи рецидивом на фоні або в межах 12 міс після

ад'ювантної терапії НІА. Медіана ВБП при вказаних режимах становила 5,4; 12,3; 7,6 та 8,0 міс відповідно.

Оскільки на доклінічних моделях було продемонстровано здатність інгібіторів mTOR відновлювати чутливість до ендокринної терапії, у відкритому дослідженні II фази (NCT02291913) оцінювали вплив додавання еверолімусу на резистентність до стандартної ендокринної терапії у 47 жінок в постменопаузі з метастатичним раком молочної залози (HER2- HR+). Медіана ВБП у цій популяції хворих становила 6,6 міс, тобто значно перевищила аналогічний показник у групі екземестан + плацебо у дослідженні BOLERO-2.

Комбінація еверолімус + інгібітор CDK4/6 рибоцикліб. Ефективність застосування комбінації еверолімус + екземестан + рибоцикліб вивчали у дослідженні I фази CLEE011X2106 (NCT01857193) у 132 пацієнтів з пізніми стадіями чи метастатичним раком молочної залози (HER2- HR+) та резистентністю до НІА (рецидив на фоні лікування чи протягом 12 міс після ад'ювантної терапії; прогресування або метастазування упродовж 1 міс після курсу лікування). Зауважимо, що учасники дослідження могли також попередньо приймати інгібітор mTOR екземестан або інгібітор CDK4/6. Первинною кінцевою точкою обрано визначення

максимально допустимих доз потрійної комбінації та рекомендованої дози для II фази, вторинною – оцінку впливу їжі на фармакокінетику рибоциклібу. Результати дослідження підтвердили клінічну ефективність застосування потрійної комбінації у таких рекомендованих добових дозах: рибоцикліб – 300 мг (курс 3 тижні, перерва 1 тиждень), еверолімус – 2,5 мг, екземестан – 25 мг.

Вплив комбінації еверолімус + екземестан + рибоцикліб вивчали також у дослідженні I/II фази TRINITI-1 (NCT02732119), яке включало 51 пацієнта з резистентністю до НІА, тамоксифену або фулвестранту у I фазі (рецидив на фоні лікування чи протягом 12 міс після ад'ювантної терапії, прогресування чи метастазування упродовж 1 міс після терапії), а у II фазі – і до інгібітора CDK4/6. Згідно з попередніми результатами, використання такої комбінації можливе, хоча максимально допустимих доз препаратів не досягнуто. Рекомендовані добові дози для II фази: рибоцикліб – 300 мг, еверолімус – 2,5 мг, екземестан – 25 мг протягом тривалого часу. У 17 пацієнтів, які брали участь у I фазі цього дослідження, показник клінічної користі становив 58,8%.

Триває дослідження I/II фази (NCT02871791, табл. 2), у якому вивчають ефективність комбінації еверолімусу з іншим інгібітором CDK4/6 – палбоциклібом. Пацієнти (n=32) з метастазуванням на фоні терапії інгібіторами CDK4/6 або рецидивами чи прогресуванням на фоні ад'ювантної терапії НІА приймають еверолімус у комбінації з екземестаном і палбоциклібом. Це одне з досліджень, яке має на меті визначити ефективність призначення еверолімусу після попередньої терапії CDK4/6.

Послідовність призначення еверолімусу. У відкритому дослідженні II фази BOLERO-4 досліджували ефективність еверолімусу і летрозолу як першої лінії терапії у 202 жінок у постменопаузі з пізніми стадіями раку (HER2- HR+). У разі прогресування захворювання на фоні такої терапії лікування продовжували комбінацією еверолімус + екземестан (n=50). Середня ВБП становила 22,0 міс для першої лінії терапії та 3,7 міс для комбінації еверолімусу з екземестаном. Таким чином, комбінацію еверолімус + летрозол можна застосовувати як першу лінію терапії при метастатичному раку молочної залози, хоча необхідні порівняльні дослідження щодо застосування інгібіторів CDK4/6 як препаратів першої лінії.

Побічні ефекти інгібіторів mTOR. Найбільш частими небажаними ефектами цього класу лікарських засобів є імуносупресія, ураження шкіри та слизових оболонок (висип, стоматит), метаболічні розлади (гіперглікемія та гіпертригліцеридемія), а також неінфекційний пневмоніт.

Профіль безпеки комбінацій, що містять еверолімус. Сьогодні добре вивчені профілі безпеки та токсичності комбінації еверолімус + екземестан у жінок з метастатичним раком молочної залози. Найбільш частими побічними ефектами 3-4 ступенів цієї комбінації у дослідженні BOLERO-2 були стоматит (3 ступеня – 8%, 4 ступеня – 0%), анемія (7 та <1% відповідно), підвищення рівня ГПТ (5 та 2% відповідно), гіперглікемія (5 та <1% відповідно), задишка (5 та <1% відповідно), втомлюваність (4 та <1% відповідно). Найбільш поширеними побічними ефектами, що вимагали відміни терапії, були пневмоніт (5,6%) та стоматит (2,7%). Профіль безпеки еверолімусу у комбінації з іншими препаратами не відрізнявся від такого в решті досліджень (табл. 1).

Заходи, спрямовані на зменшення чи усунення побічних ефектів. У кількох дослідженнях оцінювали вплив профілактичних полоскань розчинами стероїдних препаратів з метою зменшення проявів стоматиту, пов'язаного із застосуванням еверолімусу. У дослідженні II фази SWISH призначення профілактичного засобу для полоскання ротової порожнини, що містить дексаметазон, пацієнтам, які лікувалися комбінацією еверолімус + екземестан, істотно зменшило частоту та тяжкість стоматиту. В окремому рандомізованому дослідженні II фази (NCT02229136, n=104) оцінювали ефективність

Продовження на стор. 38.

Принципи застосування еверолімусу у складі комбінованої терапії при метастатичному гормон-рецепторпозитивному раку молочної залози

Продовження. Початок на стор. 36.

профілактичного полоскання двома препаратами, що містять кортикостероїди, – Miracle Mouthwash 480 мл (320 мл бенадрилу, 2 г тетрацикліну, 80 мг гідрокортизону, 40 мл суспензії ністатину, вода) та розчину преднізолону для орального застосування – з метою зниження частоти стоматиту 2-3 ступеня. Обидва препарати забезпечували значне зменшення частоти цього побічного ефекту порівняно з такою у BOLERO-2: 16 та 12% відповідно. Аналіз підгрупи пацієнтів, які отримували комбінацію еверолімус + екземестан (n=35) в обсерваційному дослідженні Treat ER+ight (NCT02753686), що оцінювало схеми лікування на основі ендокринної терапії в реальному житті, також показав зменшення частоти стоматитів у разі профілактичного застосування полоскань ротової порожнини. Загальна частота стоматиту будь-якого ступеня у групі пацієнтів, які лікувалися вказаною комбінацією, становила 29%, а при додатковому застосуванні профілактичного засобу під час лікування – лише 15%. Крім того, профілактичне полоскання

сприяє подовженню часу лікування, оскільки зменшує прояви побічної дії, що є причинами відміни терапії.

Схвалені рекомендації та перспективи подальших досліджень

Роль еверолімусу у лікуванні пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. Комбінація еверолімус + екземестан є визнаним варіантом терапії жінок у постменопаузі з пізніми стадіями раку молочної залози (HER2- HR+) та прогресуванням захворювання на фоні терапії HIA. Кількість доступних схем лікування при метастатичній формі цього виду раку збільшується. Вибір оптимальної терапії та послідовності застосування її методів/препаратів вимагає індивідуального підходу з урахуванням особливостей пацієнта та пухлини, переваг і доступності лікарських засобів. У зв'язку з низькою частотою побічних ефектів ендокринна монотерапія не втрачає своєї значущості у пацієнтів з низьким рівнем пухлинного навантаження

та невісцеральними метастазами. Рекомендованими препаратами першої лінії для ендокринної монотерапії є HIA, а за даними дослідження FALCON з цією ж метою можна призначати фулвестрант. Результати останніх досліджень свідчать, що комбінована ендокринна терапія забезпечує вищу ВБП порівняно з монотерапією.

Сьогодні схваленими методами лікування першої лінії є ендокринна терапія або комбінація HIA + інгібітор CDK4/6. Як терапія другої лінії доведена ефективність мають ендокринна монотерапія у пацієнтів зі збереженою чутливістю, або комбінація еверолімус + екземестан у разі резистентності до ендокринної терапії, або комбінація палбоцикліб чи абемацикліб + фулвестрант для пацієнтів з прогресуванням захворювання на фоні будь-якого варіанта ендокринної терапії. Згідно з результатами метааналізу із статистичною оцінкою ефективності варіантів терапії у пацієнтів з метастатичним раком і резистентністю до ендокринної терапії (максимальна оцінка ефективності 100), ефективність комбінації еверолімус + екземестан становила 95,0, комбінації палбоцикліб + фулвестрант – 93,9, тоді як показники різних варіантів ендокринної монотерапії не перевищували 70,0. За умови отримання доказів ефективності після завершення дослідження MONALEESA-3 для лікування пацієнток з метастатичним раком молочної залози може використовуватися комбінація рибоцикліб + фулвестрант.

Застосування еверолімусу у комбінації з фулвестрантом чи тамоксифеном підтримується також результатами досліджень II фази. Триває вивчення ефективності ендокринної терапії після прогресування захворювання – застосування комбінації ендокринної терапії з інгібітором CDK4/6. Зокрема, у двох дослідженнях I/II фази оцінюють ефективність додавання еверолімусу до схем лікування у пацієнтів з прогресуванням захворювання на фоні попередньої терапії інгібітором CDK4/6. У дослідженні NCT02871791 вивчають комбінацію еверолімус + ендокринна терапія + палбоцикліб, а у дослідженні TRINITY-1 – еверолімус + екземестан + рибококциб, що дозволить визначити роль комбінацій, які містять еверолімус, як терапії другої лінії після застосування CDK4/6.

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN), пацієнтам з гормон-рецепторпозитивним метастатичним раком молочної залози хімотерапія показана лише у разі резистентності до ендокринної терапії, тобто при прогресуванні хвороби після ≥3 успішних курсів ендокринної терапії або при наявності у пацієнта значно виражених симптомів захворювання. Тому еверолімус у комбінації з ендокринною терапією (екземестан, фулвестрант або тамоксифен) залишається важливим варіантом лікування. Крім того, еверолімус зменшує резистентність до терапії інгібіторами CDK4/6, посилюючи активність шляху PI3K. Тривають дослідження, котрі мають визначити: що матиме більшу ефективність – застосування еверолімусу в комбінації з інгібітором CDK4/6 чи у комбінації з ендокринною терапією після прогресування хвороби (табл. 2). Предметом подальших досліджень є оцінювання ефективності комбінованої терапії у пригніченні активності шляху PI3K через блокування його основних сигнальних вузлів mTOR та CDK4/6.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 2. Зареєстровані дослідження*, у яких на даний момент вивчають ефективність еверолімусу у лікуванні пацієнтів з пізніми стадіями раку молочної залози (HER2- HR+)					
Назва / ID номер	Дизайн / лінія	Кількість / популяція	Місце проведення	Лікування	Первинна кінцева точка
Перша лінія					
FEVEX / NCT02404051	Послідовність III фази, зміна лікування при прогресуванні / 1-2+	745 жінок у постМП	Італія	Еверолімус + екземестан → фулвестрант проти фулвестрант → еверолімус + екземестан	ВБП
LEO / NCT02344550	II / 1-2	137 жінок у преМП з неефективністю тамоксифену	Республіка Корея	Еверолімус + летрозол + лейпролід проти летрозол + лейпролід	ВБП після прогресування на фоні HIA
Прогресування після застосування HIA					
BOLERO-5 / NCT03312738	II / 1-2+	160 жінок у постМП з прогресуванням на фоні / після застосування летрозолу чи анастрозолу	Китай	Еверолімус + екземестан проти плацебо + екземестан	ВБП
PEARL / NCT02028364	II / 1-2+	130 жінок у постМП з резистентністю до HIA	Бельгія	Еверолімус + екземестан	ВБП
NCT02123823	I, підвищення доз / 1-2+	164 жінки у постМП з резистентністю до HIA	Міжнародне	Еверолімус + екземестан проти еверолімус + екземестан + B1836845	ТОД, РКК, ВБП
Прогресування після застосування інгібіторів CDK4/6					
NCT02871791	I/II фаза / 2+	32 чоловіків і жінок у пре/постМП з прогресуванням на фоні CDK4/6 та HIA	США	Еверолімус + ET + палбоцикліб	ТОД, РКК, ВБП
Нові комбінації чи специфічні популяції пацієнтів					
MAIN-A / NCT02511639	III фаза вивчення підтримувальної терапії / 2+	253 жінки у постМП з курсом хімотерапії в анамнезі	Італія	Еверолімус + HIA проти HIA	ВБП
DETECT IV / NCT02035813	II фаза / 2+	520 жінок у пре/постМП з циркулюючими пухлинними клітинами	Німеччина	Еверолімус + ET проти ерибуліну	ВБП
NCT02258451	II фаза / 2+	311 жінок у пре/постМП з метастазами у кістках	Міжнародне	Еверолімус + екземестан + радій-223 проти еверолімус + екземестан + плацебо	Вживання без симптомних скелетних ускладнень
NCT02015559	II фаза / 2+	66 жінок у пре/постМП на еверолімус + екземестан	США	MuGard проти відсутності втручань	Зменшення частоти стоматиту
NCT02269670	II фаза / 2+	4 жінки у пре/постМП	США	Еверолімус + ET (окрім екземестану)	ВБП
IMPROVE/ NCT02248571	IV фаза перехресне дослідження / 2+	192 жінки у постМП	Німеччина	Еверолімус + екземестан → бевацизумаб + капецитабін проти бевацизумаб + капецитабін → еверолімус + екземестан	Прихильність пацієнта до лікування

* станом на травень 2018 р.; ET – ендокринна терапія; МП – менопауза; РКК – рівень клінічної користі; ТОД – токсичність, що обмежує дозу.

Підготувала **Ольга Королюк**





Керівник медичного центру Олег Спіженко привітав учасників симпозиуму, розповів про історію та досвід клініки, представив доповідь про сучасні методи лікування онкологічних захворювань, які сьогодні доступні пацієнтам.



Про застосування інгібіторів PD-1/PD-L1 у лікуванні уротеліальної карциноми розповів завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, кандидат медичних наук,

доцент Ярослав Васильович Шпарик.

Як зазначив доповідач, уротеліальна карцинома характеризується високим мутаційним навантаженням, що свідчить про виражену імуногенність пухлини. Уротеліальній карциномі також властива висока експресія PD-L1, яка прямо корелює зі стадією захворювання і ступенем диференціювання пухлини. При зв'язуванні PD-1 з лігандом PD-L1 відзначається зменшення протипухлинної відповіді, натомість медикаментозна блокада PD-1 або PD-L1 забезпечує відновлення цієї відповіді. Ці факти обґрунтовують ефективність застосування анти-PD-1/PD-L1 інгібіторів контрольних точок при поширеному уротеліальному раку.

На сьогодні розроблені моноклональні антитіла проти PD-1 (ніволумаб і пембролізумаб) і проти PD-L1 (атезолізумаб, дурвалумаб та авелумаб). У першій лінії терапії уротеліального раку (за умови неможливості призначення ХТ препаратами платини) у хворих із позитивною експресією рецепторів PD-L1 застосовують атезолізумаб і пембролізумаб.

У дослідженні IMvigor210 атезолізумаб, який призначали у першій лінії терапії пацієнтам із місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, які не могли отримувати цисплатини, забезпечив об'єктивну відповідь у 23%, повну відповідь — у 9% хворих. При медіані спостереження 17,2 міс медіана тривалості відповіді не була досягнута.

IMvigor211 — рандомізоване дослідження III фази, в якому здійснили порівняння ефективності атезолізумабу і хіміотерапії (ХТ) у пацієнтів з уротеліальною карциномою, яка прогресувала після ХТ на основі препарату платини. Після 17,3 міс спостереження загальна виживаність (ЗВ) становила 8,6 міс у групі атезолізумабу та 8,0 міс у групі ХТ (зниження ризику смерті на 15%, $p=0,038$). Медіана тривалості відповіді на лікування у пацієнтів, які отримували атезолізумаб, становила 21,7 міс порівняно з 7,4 міс у хворих групи ХТ. На момент закінчення збору даних у більшості (63%) пацієнтів, у яких досягнута відповідь на лікування атезолізумабом, вона зберігалася, натомість у групі ХТ було лише 21% таких хворих.

Таким чином, у пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, в яких захворювання прогресувало на тлі або після завершення ХТ на основі препарату платини, атезолізумаб

значно подовжує ЗВ і виживаність без прогресування (ВБП), а також збільшує частоту і тривалість відповіді на лікування.

Загалом імунотерапевтичні препарати мають кращий профіль безпеки порівняно з цитотоксичною ХТ. Атезолізумаб (блокатор PD-L1) має менший потенціал індукції небажаних імунних реакцій порівняно з пембролізумабом (блокатором PD-1), оскільки він не пригнічує інший ліганд PD-1 — PD-L2.

Імунотерапевтичні препарати відновлюють протипухлинний імунітет. Механізм їх дії кардинально відрізняється від такого цитотоксичних агентів. Через це у деяких пацієнтів на початкових етапах лікування анти-PD-1/PD-L1 препаратами може спостерігатися псевдопрогресування — збільшення об'єму наявних вогнищ (або поява нових вогнищ при зменшенні чи стабілізації наявних) унаслідок запальної інфільтрації та/або некрозу.

У дослідженнях, у яких здійснювали порівняння ефективності імунотерапії та ХТ, криві виживаності починали розходитись через 6-12 міс, і з часом різниця на користь імунотерапії збільшувалася. Це свідчить про доцільність підтримувального лікування імунотерапевтичними препаратами за умови збереження клінічної користі, яка може проявлятися покращенням загального самопочуття та якості життя пацієнта навіть у випадку радіологічного прогресування. Важливо, що позитивні ефекти імунотерапії зберігаються у разі її припинення, на відміну від традиційної ХТ.



Провідний клінічний онколог МЦ «Клініка Спіженко» Тетяна Володимирівна Рослякова поділилася власним досвідом застосування атезолізумабу в лікуванні РЛ.

Пацієнт Н., 57 років, у липні 2017 р. у тяжкому стані був госпіталізований в одну з лікарень м. Харкова з підозрою на інсульт. За даними анамнезу, пацієнт курив протягом 30 років; останні 3 роки не курить; за тиждень до госпіталізації спостерігалася слабкість у нижніх кінцівках. У ході діагностичного пошуку пацієнту проведено комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини, за результатами якої виявлено новоутворення у лівій легені. Діагноз при виписці — рак лівої легені, метастази у головному мозку (>6 вогнищ) та базальних відділах лівої легені.

На момент звернення у МЦ «Клініка Спіженко» (серпень 2017 р.) пацієнт не міг самостійно пересуватися і мав порушення свідомості. За результатами обстеження встановлено діагноз центрального раку лівої легені T2N3M1 з множинним метастазуванням у головний мозок.

З огляду на тяжкі неврологічні симптоми на першому етапі лікування була проведена паліативна дистанційна променева терапія головного мозку із сумарною вогнищевою дозою 30 Гр (фракціями по 3 Гр) на тлі дексаметазону. Крім того, взято біопсію надключичного лімфовузла для проведення гістологічного та імуногістохімічного досліджень.

Імуноterapia в лікуванні злоякісних новоутворень: теорія та досвід

Імуноterapia — найбільш прогресивний напрям сучасного лікування злоякісних новоутворень. Саме імунотерапії раку був присвячений симпозиум, який організували Громадська спілка «Українська асоціація міждисциплінарної медицини», медичний центр «Клініка Спіженко» та фармацевтична компанія Roche. Захід відбувся 5 жовтня цього року. Головною темою обговорення були підходи у лікуванні онкологічних хворих, досягнення імунотерапії, а також практичний досвід застосування імунотерапевтичного препарату Тецентрик® (атезолізумабу) у лікуванні раку легень (РЛ).

На підставі результатів цих досліджень пухлини (аденокарцинома EGFR-, ALK-, PDL+) після променевої терапії консиліум рекомендував подальше лікування за однією зі схем: монотерапія пембролізумабом чи комбінована ХТ (паклітаксел + карбоплатин) + бевацизумаб (Авастин®) або курс поліхіміотерапії.

Під час 5-го курсу ХТ пацієнт почав отримувати атезолізумаб. На конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати дослідження IMpower150, в якому додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ (паклітаксел + карбоплатин) у першій лінії терапії значно покращувало ВБП та ЗВ у пацієнтів із метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ).

За результатами МРТ головного мозку, проведеної після 6 введень атезолізумабу (квітень 2018 р.), прогресування захворювання не виявлено. За даними КТ об'ємне утворення у проекції кореня лівої легені чітко не визначається, ознак прогресування немає.

У пацієнта станом на кінець вересня 2018 р. (після 10 введень атезолізумабу) вторинні зміни у головному мозку не визначаються, наявні КТ-ознаки вторинної лімфоаденопатії середостіння, новоутворення у правій наднирковій залозі (ймовірно, метастаз). Загальний клінічний стан пацієнта задовільний, зберігається висока якість життя.

Доповідач після того, як представила клінічний випадок аудиторії, звернулася до присутніх із проханням висловити пропозиції стосовно подальшого ведення пацієнта. На думку Б. Зарича, з огляду на наявність метастазів вже на момент встановлення діагнозу, відсутність симптомів та хороший функціональний стан більш доцільною є консервативна тактика з продовженням імунотерапії атезолізумабом. Я.В. Шпарик погодився з колегою і рекомендував проводити контрольні візуалізуючі обстеження з меншою частотою, ніж раніше. Підтримувальну терапію атезолізумабом слід продовжувати якомога довше, доки у пацієнта зберігається клінічна користь.



Керівник відділу діагностики та лікування раку легень Науково-дослідного інституту легеневи хвороб Воєводини (Сербія), доктор медичних наук Боян Зарич розповів про застосування атезолізумабу у другій лінії терапії РЛ.

Він наголосив, що впровадження імунотерапії у клінічну практику повністю змінило парадигму онкології. Досвід застосування імунотерапевтичних препаратів показав, що відповідь на таке лікування не можна оцінювати за традиційними критеріями (наприклад, RECIST). Дуже важливим є відбір пацієнтів, які можуть отримати максимальну користь від імунотерапії, при цьому її тривалість має бути більшою порівняно з ХТ. Профіль побічних ефектів імунотерапії також істотно відрізняється від такого ХТ, що зумовлює необхідність у зміні

підходів у спостереженні пацієнтів на тлі лікування.

Дослідження ОАК, якому була присвячена основна частина доповіді, включило 1225 пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ, які раніше отримали принаймні 1-2 лінії ХТ. Хворих рандомізували на дві групи у співвідношенні 1:1. Перша група отримувала атезолізумаб внутрішньовенно 1200 мг кожні 3 тижні, 2-га — доцетаксел 75 мг/м² кожні 3 тижні.

Первинною кінцевою точкою була оцінка ЗВ в усій популяції пацієнтів та підгрупах залежно від рівня експресії PD-L1 $\geq 1\%$ в імунних і пухлинних клітинах. Вторинні кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді, ВБП, тривалість відповіді та безпеку.

Первинний аналіз даних 850 пацієнтів показав збільшення ЗВ на 27% у пацієнтів, які отримували атезолізумаб, порівняно з групою доцетакселу, незалежно від рівня експресії PD-L1 (зокрема, з експресією $<1\%$).

Медіана загальної тривалості життя у загальній популяції пацієнтів становила 13,8 міс у групі атезолізумабу і 9,6 міс у групі доцетакселу. Більша перевага у покращенні ЗВ спостерігалася у пацієнтів із максимальною експресією PD-L1 (медіана 20,5 міс проти 8,9), але навіть у PD-L1-негативних пацієнтів на тлі прийому атезолізумабу ЗВ була на 25% більшою, ніж у групі доцетакселу (12,6 проти 8,9 міс відповідно). Перевага стосовно ЗВ не залежала від даних гістологічного висновку; показники ЗВ покращились у пацієнтів як із плоскоклітинним, так і з неплоскоклітинним НДКРЛ.

Оновлені дані дослідження ОАК, опубліковані у серпні 2018 р., повністю підтвердили результати первинного аналізу. Покращення показників ЗВ у результаті лікування атезолізумабом зберігалось в усіх підгрупах пацієнтів, крім хворих із мутаціями гена *EGFR*. Дворічна ЗВ становила 31% у групі атезолізумабу проти 21% у групі доцетакселу. У пацієнтів із метастазами у головному мозку на момент включення атезолізумабу знижував ймовірність появи нових вогнищ. Атезолізумаб також продемонстрував сприятливий профіль безпеки у разі тривалого застосування: частота небажаних подій 3-4 ступеня була значно нижчою у групі імунотерапії порівняно з групою ХТ (14,9 проти 42,4% відповідно). Крім відомих сприятливих прогностичних факторів, таких як неплоскоклітинна гістологія пухлини, жіноча стать і хороший функціональний стан (ECOG 0), показники довготривалої виживаності значно покращувались у пацієнтів, які продовжували лікування атезолізумабом після прогресування захворювання.

Доповідач звернув увагу на те, що криві виживаності у групах атезолізумабу та доцетакселу починали розходитись після 3-6 міс лікування. Це підтверджує важливість продовження імунотерапії, навіть якщо протягом цього періоду у хворого не було досягнуто радіологічної відповіді. Більш того, так зване гіперпрогресування пухлини на тлі імунотерапії, що спостерігається тільки у пацієнтів молодого віку, свідчить про активацію імунітету та розвиток вираженої запальної реакції.

Підготувала Олена Михайленко





Рак молочной железы: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению

13 сентября 2018 года в Национальном институте рака (НИР) состоялся научно-практический семинар «Рак молочной железы: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению», посвященный одной из наиболее актуальных проблем онкологии – борьбе с раком молочной железы (РМЖ). В семинаре приняли участие онкологи, хирурги, специалисты лучевой диагностики, гинекологи, химиотерапевты, рентгенологи, врачи первичного звена – все, кого интересуют современные тенденции диагностики, лечения и реабилитации пациенток с РМЖ.



хранении здоровья пациенток.

В своем приветственном слове директор НИР, доктор медицинских наук Елена Колесник отметила, что проведение семинаров – очень перспективное направление, поскольку дает возможность рассмотрения многих вопросов, которые имеют огромное значение для дальнейшего практического применения. Докладчик также подчеркнула, что раннее выявление онкологической патологии и правильно установленный диагноз играют решающую роль в сохранении здоровья пациенток.



Доклад руководителя Украинского маммологического центра и отделения опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии НИР, доктора медицинских наук, профессора Ивана Смоланки был посвящен современной стратегии комплексного лечения РМЖ.

В настоящее время благодаря совершенствованию методов медикаментозной и лучевой терапии, а также лучшему контролю краев резекции молочной железы существует возможность выполнения органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций как на начальных стадиях РМЖ, так и после неoadъювантного лечения.

Органосохраняющие операции во многих онкологических центрах составляют от 20 до 50% всех радикальных хирургических вмешательств. Так, в своем стремлении к радикализму большинство хирургов-онкологов выполняют широкую резекцию, что приводит к деформации молочной железы примерно у 2/3 пациенток. В настоящее время радикальные резекции в их классическом варианте теряют свою значимость, приоритетным становится выполнение онкопластической резекции, которая предполагает применение различных методик пластической хирургии для восстановления формы молочной железы.

Особое внимание докладчик уделил интраоперационному контролю как эффективному способу профилактики повторных операций и локальных рецидивов, основной целью которого является достижение чистоты краев резекции (>10 мм от края опухоли). При неадекватной резекции риск локального рецидива повышается в два раза. В то же время иссечение широкого края резекции не обеспечивает статистически значимого улучшения отдаленных результатов лечения даже у пациенток молодого возраста с дольковым РМЖ, неблагоприятным молекулярным фенотипом или выраженным внутритротоковым компонентом. Доказанными факторами риска развития локального рецидива после органосохраняющих операций являются наличие остаточной опухоли, невозможность проведения лучевой терапии (ЛТ), молодой возраст (до 35 лет), а также наличие мутации *BRCA1/2* (Morrow; ACSO, 2014).

Для того чтобы получить максимально полную информацию о стадии онкологического заболевания, необходимо исследовать не менее десятка лимфоузлов. Выполнение данной операции связано с вероятностью развития серьезных осложнений. Для предупреждения возможных осложнений применяется более современный подход к лимфаденэктомии – удаление сторожевого лимфатического узла. На первом этапе проводится идентификация сигнального лимфатического узла с помощью красителя или интраоперационного гамма-датчика. Если обнаружено, что эти лимфатические узлы не поражены, дальнейшую аксиллярную лимфодиссекцию не проводят. В 2013 г. были приняты критерии консенсуса Saint Gallen, которые определяют показания к выполнению аксиллярной лимфодиссекции.

Выбор техники органосохраняющей операции осуществляется строго индивидуально в зависимости от размера и локализации опухоли, а также размера молочной железы. Реконструктивные операции являются важным компонентом комплексного лечения РМЖ, учитывая то, что общая безрецидивная выживаемость пациенток после радикальной мастэктомии с одновременной реконструкцией не отличается от показателей у пациенток, которым была проведена только мастэктомия. Выбор метода и сроков проведения реконструктивной операции зависит от стадии заболевания, особенностей конституции пациентки и предварительной терапии. Что касается материала для реконструкции, то предпочтение отдается использованию аутоканей, особенно в тех случаях, когда планируется проведение ЛТ.

Особое место в лечении РМЖ занимает неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ), которая также позволяет

расширить показания к выполнению органосохраняющих операций. Потенциальными преимуществами неoadъювантной ПХТ являются снижение биологической активности раковых клеток как в опухоли, так и отдаленных метастазах, создание благоприятных условий для проведения операции, снижение риска генерализации РМЖ, возможность определения чувствительности опухоли к ХТ. По данным Boughey и соавт. за 2014 г., полный патологический ответ, который коррелирует с улучшением безрецидивной выживаемости, при проведении неoadъювантной ХТ был достигнут у 38,2% пациенток с тройным негативным РМЖ, у 45,4% – с HER2-позитивным РМЖ и всего у 11,4% – HR-позитивным РМЖ.

В Украине неoadъювантная гормонотерапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы применяется недостаточно широко, несмотря на то что эта опция дает возможность увеличить вероятность проведения органосохраняющей операции при люминальном типе РМЖ. Следует учитывать то, что ответ на гормонотерапию может быть достигнут только через 2-2,5 месяца после начала лечения, а эффективность гормонотерапии повышается при более длительном курсе. После неoadъювантной терапии в 37,6% случаев изменяется рецепторный статус, поэтому возникает необходимость в проведении повторной биопсии опухоли с иммуногистохимическим типированием и последующей коррекции лечения.

Послеоперационная ЛТ показана при наличии неблагоприятных морфологических факторов, а также после различных вариантов консервативного хирургического лечения в комбинации с ХТ или без нее, она проводится в зоне первичной опухоли и регионарного метастазирования. По данным метаанализа EBCTCG (2005), частота рецидива через 5 лет у пациенток, которым была проведена ЛТ после органосохраняющей операции, снизилась с 28 до 7%.

В своем докладе И. Смоланка также рассмотрел вопросы лечения метастатического рака, перспективы применения у пациенток с РМЖ таких методов, как таргетная терапия и иммунотерапия, которые обеспечивают увеличение безрецидивной и общей выживаемости.



В своем докладе, посвященном лучевым методам диагностики онкологической патологии молочной железы, врач ультразвуковой диагностики, радиолог, рентгенолог Андрей Гурандо отметил, что злокачественные новообразования молочной железы занимают первое место в структуре онкологической патологии у женщин. По данным Национального канцеррегистра Украины за 2015 г., было зарегистрировано 14,5 тыс. новых случаев заболевания РМЖ, поэтому эффективная и своевременная диагностика данной патологии является одной из важнейших проблем современной медицины.

Маммографический скрининг – это стратегия, которая используется в общей популяции для выявления онкологической патологии при отсутствии симптомов. Таким образом, скрининговые исследования являются специфическими, поскольку проводятся здоровым, на первый взгляд, людям. Рандомизированные клинические исследования, выполненные в США, показали, что раннее выявление онкологической патологии при маммографическом скрининге снижает смертность примерно на 30% (R.A. Smith et al., 2004).

Цифровой томосинтез молочных желез, или 3D-маммография, – одна из современных диагностических технологий, использование которой повышает частоту раннего выявления РМЖ. Томосинтез – относительно новая модальность, которая представляет собой томографическое применение цифровой маммографии. Рентгеновская трубка движется по дуге вокруг молочной железы, и под разными углами проводится серия низкодозовых экспозиций, причем общая доза примерно такая же, как при стандартной 2D-маммографии.

Маммография является основным методом ранней диагностики РМЖ. Стандартная билатеральная маммография повышает вероятность выявления онкологической патологии для 45-летней женщины на 0,0055%. Каждый новый случай выявления РМЖ встречается на 100 тыс. женщин, которые регулярно проходят скрининговую маммографию. Пожизненная вероятность выявления РМЖ увеличивается с 10 до 10,06% после 20 лет проведения скрининговой маммографии (1 раз в 2 года) у пациенток старше 40 лет. Следует акцентировать внимание на том, что польза маммографического исследования реализуется немедленно (В. Фишер, 2015). Как отметил докладчик, будущее ранней диагностики РМЖ – за контрастной маммографией, контрастным УЗИ и скрининговым 3D-УЗ исследованием.



Доклад «Пути повышения эффективности лечения отечных форм РМЖ» представил старший научный сотрудник отделения опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии НИР, кандидат медицинских наук Андрей Ляшенко.

Отечная форма РМЖ характеризуется неблагоприятным течением и плохим прогнозом, развивается в 1-5% случаев заболевания (W.F. Anderson et al., 2003; E. Charafe-Jauffret et al., 2004).

При этом 5-летняя выживаемость пациенток с воспалительными формами РМЖ не превышает 12-35% (S.L. Liauw et al., 2004; M. Crisofanilli et al., 2006). У 95% пациенток происходит раннее метастазирование в регионарные лимфатические узлы, а у 30-40% – поражение надключичных лимфатических коллекторов (P.A. Winho et al., 2004; M. Wagnerova et al., 2005).

Существуют две гипотезы, объясняющие появление отека при РМЖ, которые были предложены несколько десятков лет назад зарубежными и отечественными учеными-онкологами. Согласно первой – причиной отека молочной железы являются нарушения лимфодренажной функции вследствие массивной инвазии и эмболизации злокачественными клетками лимфатических сосудов (F. Talbani et al., 1999).

Вторая гипотеза состоит в том, что появление отека молочной железы при РМЖ обусловлено биологическими свойствами опухоли, продуцирующей вазоактивные и другие факторы (цитокины), которые вызывают нарушение транскапиллярного обмена и перифокальную дилатацию сосудов и удерживают жидкость в молочной железе (M.G. Le et al., 2005).

Инфильтративно-отечная форма РМЖ является наиболее агрессивной, характеризуется высокой злокачественностью, ранним и быстрым метастазированием, а также высокой летальностью. Лечение данной формы РМЖ должно быть комплексным и интенсивным, а его эффективность во многом зависит от того, насколько своевременно установлен правильный диагноз и начата терапия, так как уже через 2-3 месяца с момента появления первых симптомов заболевания у трети пациенток регистрируют отдаленные метастазы опухоли (Yamauchi et al., 2012).

В последнее время в литературе все больше внимания уделяется биологическим и молекулярным характеристикам опухоли, в том числе РМЖ. Изучение молекулярных особенностей опухоли при воспалительной форме РМЖ может помочь как в диагностике данной патологии, так и в разработке новых противоопухолевых препаратов и схем лечения. При воспалительной форме РМЖ чаще выявляются высокая фракция клеток S-фазы (SPF), высокий уровень PCNA (ядерный антиген пролиферирующей клетки), анеуплоидность, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (РЭ/РП отрицательный статус), высокая степень злокачественности опухоли, а также гиперэкспрессия и мутация HER2/neu, EGFR и p53 (L.D. Curcio, E. Rupp, 2009). Определение специфических генных мутаций, ассоциированных с фенотипом и агрессивностью РМЖ, позволит проводить более эффективное генетически обоснованное и персонализированное лечение.

После проведения только хирургического лечения заболевание может манифестировать, поэтому при данной форме РМЖ считается целесообразным. Комплексное применение ЛТ и хирургического лечения позволило улучшить локальный контроль (частота локального рецидива составляет 16,3 против 35,7% соответственно), но не показатели выживаемости в сравнении с монотерапией, при этом 5-летняя выживаемость незначительно превышала 5% (M.M. Sherry et al., 1985).

При РМЖ комбинированная химиолучевая терапия продемонстрировала свою эффективность, что указывает на системный характер воспалительной формы заболевания, при этом 5-летняя выживаемость составляет 33%. Следует отметить, что важную роль в улучшении выживаемости играет достижение полной или частичной регрессии опухоли после ХТ (N.J. McCarty et al., 2002).

Еще одной терапевтической опцией при данной форме РМЖ является гормонотерапия. Важное прогностическое значение для достижения 10-летней безрецидивной выживаемости у пациенток, которые получили соответствующее лечение, имеет РЭ-положительный статус опухоли (M. Panades et al., 2005).

Отмечена низкая вероятность достижения длительной ремиссии воспалительной формы РМЖ при использовании одного или двух методов лечения. При этом не существует единого мнения о целесообразности комплексного применения трех основных методов лечения. По данным E.E. Harris и соавт., комплексное лечение обеспечило увеличение 5- и 10-летней выживаемости до 56 и 35% соответственно, а выживаемости без прогрессирования – до 49 и 34%, однако в исследование не были включены пациенты с отдаленными метастазами и прогрессированием заболевания на фоне неoadъювантной ХТ, что могло повлиять на его результаты.

Наиболее значимым прогностическим фактором при воспалительной форме РМЖ является степень поражения

лимфатических коллекторов. Объем оперативного вмешательства напрямую влияет на выживаемость. Так, при проведении мастэктомии с достижением чистоты краев резекции 3-летняя выживаемость составила 49%, без достижения чистоты краев резекции — 0%.

С целью повышения эффективности лечения РМЖ в отделении опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии широко применяется внутриаортальная полихимиотерапия. Для выявления основного источника кровоснабжения, которым может быть *a. thoracica interna*, *a. thoracica lateralis* или *a. thoracodorsalis*, проводится диагностическая ангиография. На базе НИР более 150 пациенткам с воспалительной формой РМЖ была выполнена внутриаортальная катетеризация питающих опухоль сосудов с селективным введением химиотерапевтических веществ к пораженной железе. Пятилетняя выживаемость при этом составила 47,5%, а у пациенток с отдаленными метастазами (30 случаев) — 23,2%.

Таким образом, лечение воспалительной формы РМЖ является актуальной проблемой современной онкологии. Повышение его эффективности может быть достигнуто путем создания новых комбинаций химиопрепаратов и методов их доставки к пораженной железе, а также поиска новых методов, позволяющих усилить действие этих веществ.



Врач репродуктолог-генетик Наталья Владыкина посвятила свой доклад проблеме овариального резерва у пациенток с РМЖ. Как известно, овариальный резерв — это функциональный резерв яичника, определяющий его способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Он определяет функциональное состояние репродуктивной системы,

полноценность которого обеспечивает рост, созревание фолликула и ооцита, овуляцию и оплодотворение яйцеклетки. Из 6–7 млн фолликулов, образованных внутриутробно, на момент рождения остается только 2 млн, а к началу менархе — 300 тыс. Менее 500 яйцеклеток способны к овуляции в течение всего репродуктивного периода жизни женщины.

Основными причинами снижения овариального резерва являются:

- генетическая предрасположенность;
- уменьшение исходного внутриутробного фолликулярного резерва;
- перенесенные оперативные вмешательства на придатках;
- гинекологические заболевания;
- действие факторов окружающей среды.

В настоящее время установлено, что у женщин после 37–38 лет скорость атрезии фолликулов увеличивается, что существенно снижает овариальный резерв и уменьшает вероятность забеременеть, на момент наступления менопаузы происходит полное истощение фолликулярного резерва яичников.

Перед проведением противоопухолевой терапии у женщины репродуктивного возраста онкологу следует обсудить с пациенткой все методы сохранения фертильности, при необходимости направить ее к онкорепродуктологу. В настоящее время доступны современные стратегии сохранения репродуктивного потенциала и репродуктивной функции у онкологических пациенток, которые интенсивно внедряются во многих странах мира. Методы вспомогательной репродукции, позволяющие перед проведением ЛТ и ХТ получить и криоконсервировать ооциты, эмбрионы и ткань яичника, рассматриваются как стандарт сохранения фертильности в онкологии.



Как отметила **специалист по физической реабилитации Елена Белова**, физическая реабилитация — важный компонент комплексного лечения РМЖ. Основными задачами физической реабилитации являются восстановление функций пораженных органов и систем, адаптация к новому физическому состоянию и улучшение качества жизни пациентки.

Во время предоперационного визита проводится оценка подвижности плечевых суставов, а также оценка объема движений в суставах верхних конечностей. Послеоперационное восстановление включает 3 этапа, каждый из которых имеет определенные задачи. Так, в послеоперационном периоде проводится информирование пациентки о допустимом уровне двигательной активности, целесообразности адекватного обезболивания, а также профилактика пневмонии и ателектазов и восстановление общей двигательной активности. Следующий этап предполагает восстановление подвижности плечевого сустава, осанки и координации движений. В тренировочном периоде проводится адаптация пациентки к бытовым нагрузкам, работе и физическим нагрузкам.

Абсолютными противопоказаниями к физической реабилитации в послеоперационном периоде являются некроз лоскута, инфекция и расхождение краев раны, относительными — гематома и серома. Отсрочка упражнений на неделю снижает частоту развития серомы: у пациенток, которые стали заниматься физическими нагрузками сразу после операции, и у пациенток, у которых физическая активность в зоне операции была отсрочена на 7 дней, — с 46 до 27% соответственно.

Оценка целесообразности упражнений в раннем послеоперационном периоде после аксилярной лимфодиссекции для сохранения подвижности в плечевом суставе со стороны оперативного вмешательства была проведена в обзоре 10 исследований по раннему применению упражнений для верхних конечностей. Было установлено краткосрочное преимущество у пациенток группы с ранним применением упражнений по сравнению с группой, в которой физическая активность была отсрочена на 5–7 дней. В то же время использование данного подхода увеличивало период заживления послеоперационных ран и нахождение дренажа на 1 дополнительный день.

В раннем послеоперационном периоде рекомендовано согласовывать решения относительно коррекции индивидуальной программы реабилитации в рамках междисциплинарного взаимодействия, а также ограничить подвижность в плечевом суставе со стороны оперативного вмешательства первые 2 суток до 90–100° и применять во время занятий изометрическое напряжение для плечевого пояса. К основным методам реабилитации в период восстановления относятся лечебная физкультура, лимфодренажный массаж и миофасциальный релиз.

Физическая активность не только положительно влияет на качество и продолжительность жизни пациентки в послеоперационном периоде, а и снижает риск развития РМЖ. Согласно данным метаанализа 73 исследований, проведенных во всем мире, у физически активных женщин риск развития РМЖ снижается на 25%, а относительный риск смертности от РМЖ — на 50% (K.S. Courneya et al., 2011; A.R. Carnichael et al., 2011).

Физическая реабилитация способствует быстрому восстановлению пациентки после оперативного вмешательства, поэтому должна проводиться на всех этапах лечения. Она обеспечивает восстановление подвижности плечевого сустава, коррекцию осанки, а также уменьшает частоту послеоперационных осложнений. Таким образом, физическая реабилитация улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациенток с РМЖ после перенесенного оперативного вмешательства.

Все участники отметили острую необходимость в проведении подобных мероприятий. Формат семинара позволил не только рассмотреть основные аспекты диагностики и лечения РМЖ, но и ответить на вопросы относительно овариального резерва, а также физической реабилитации и улучшения качества жизни пациенток с РМЖ. Активная дискуссия по окончании семинара была еще одним свидетельством актуальности данной проблемы в Украине и необходимости в проведении мероприятий такого формата.

Подготовила **Екатерина Марушко**



ІНФОРМАЦІЯ

Пембролізумаб (Кітруда®) отримав схвалення ЕМА та FDA для призначення в комбінації з хіміотерапією у першій лінії лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень

30 липня Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА), а 20 серпня — Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалили пембролізумаб (Кітруда®, MSD) у комбінації з хіміотерапією (пеметрексед + препарат платини) у першій лінії лікування метастатичного неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень (НДРЛ) [1, 2]. Слід зазначити, що НДРЛ — це найпоширеніший тип раку легень, його діагностують у 85% випадків захворювання. Своєю чергою, більшість випадків НДРЛ мають неплоскоклітинну гістологію [1].

Рішення регуляторних органів Європейського Союзу та США ґрунтується на результатах багаточетового подвійного сліпого рандомізованого дослідження KEYNOTE-189 [3], у якому взяли участь 616 раніше не лікованих хворих на метастатичний неплоскоклітинний НДРЛ. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 2:1 для отримання пембролізумабу (або плацебо) в комбінації з пеметрекседом і препаратом платини (цисплатином або карбоплатином на розсуд дослідника) кожні 3 тижні (загалом 4 цикли) з подальшою терапією пембролізумабом (або плацебо) та пеметрекседом. Лікування продовжували до прогресування захворювання, розвитку неприйнятної токсичності або максимально 24 міс.

Первинними кінцевими точками, що визначають ефективність, були загальна виживаність (ЗВ) та виживаність без прогресування (ВБП), які оцінював незалежний комітет за критеріями RECIST 1.1.

У запланованому проміжному аналізі було продемонстровано статистично значиме покращення показників ЗВ у пацієнтів, які отримували пембролізумаб (зниження відносного ризику смерті на 51%; $p < 0,00001$). У групі пембролізумабу + ХТ медіана ЗВ не була досягнута, натомість у групі плацебо + ХТ вона становила 11,3 міс.

Показник ВБП також був значно кращим при лікуванні пембролізумабом (зниження відносного ризику прогресування або смерті на 48%; $p < 0,00001$). Медіана ВБП становила 8,8 міс у групі пембролізумабу + ХТ проти 4,9 міс у групі плацебо + ХТ. Частота загальної відповіді була значно вищою у разі призначення пембролізумабу + ХТ (48 vs 19%; $p = 0,0001$), так само як і медіана тривалості відповіді (11,1 vs 7,8 міс відповідно) [3].

Пембролізумаб у поєднанні з ХТ добре переносився. Найчастішими небажаними реакціями, що спостерігались у $\geq 20\%$ пацієнтів, були втома/астенія, нудота, закреп, діарея, знижений апетит, висип, блювання, кашель, задишка та лихоманка. Ці реакції є характерними для комбінації хіміопрепаратів, що застосовувалась у дослідженні.

Пембролізумаб — це імунотерапевтичний протипухлинний препарат, моноклональні антитіла проти білка програмованої клітинної смерті 1 (PD1). Пембролізумаб відновлює здатність імунної системи атакувати та знищувати ракові клітини.

Крім неплоскоклітинного НДРЛ, пембролізумаб схвалений FDA для застосування у монотерапії та в комбінації з іншими антинеопластичними засобами для лікування

меланоми, плоскоклітинного раку голови та шиї, класичної лімфони Ходжкіна, первинної медіастинальної крупноклітинної В-клітинної лімфони, уротеліальної карциноми, раку шлунка та раку шийки матки [3, 4].

Також пембролізумаб — перший та єдиний імунотерапевтичний препарат, що може застосовуватись у дорослих і дітей із нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом репарації ДНК незалежно від локалізації або гістологічного типу новоутворення [4]. В Україні деякі з вищенаведених показань поки що очікують на офіційне схвалення.

Пембролізумаб призначають у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у дозі 200 мг дорослим або 2 мг/кг маси тіла дітям (до 200 мг) кожні 3 тижні [4].

Література

1. <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/European-Medicines-Agency-Adopts-Positive-Opinion-for-KEYTRUDA-pembrolizumab-Combination-with-Pemetrexed-and-Platinum-Chemo-therapy-for-the-First-Line-Treatment-of-Metastatic-Non-small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx>. Last accessed November 5, 2018.
2. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm617471.htm>. Last accessed November 5, 2018.
3. Gandhi L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 2078-2092.
4. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s0351bl.pdf. Last accessed November 5, 2018.
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/keytruda>. Last accessed November 5, 2018.

Підготував **Олексій Терещенко**

Показання для застосування пембролізумабу в Україні можуть відрізнятись від таких в інших країнах. Докладніше див. Інструкцію для медичного застосування Кітруда®.

Возможности канцеропревенции при воспалительных заболеваниях кишечника: что мы можем предложить пациентам уже сегодня?

Понятие «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК) включает два ключевых фенотипа данной патологии: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Согласно экспертным оценкам, в целом ВЗК страдает более чем 0,4% жителей Европы и Северной Америки. Предполагается, что в дальнейшем количество таких больных будет только увеличиваться (N.A. Molodecky et al., 2012). В настоящее время четко установлено, что наличие ВЗК ассоциировано с повышенным риском развития колоректального рака (КРР; A.I. Robles et al., 2016; D. Bozec et al., 2016). В ряде исследований было выявлено, что кумулятивный риск развития КРР у пациентов с ЯК повышается по мере увеличения продолжительности заболевания и составляет 2% через 10 лет, 8% – через 20 лет и 18% – через 30 лет после установления диагноза (J.A. Eaden et al., 2001). У пациентов с БК риск развития КРР в 4,5 раза превышает таковой у здоровых лиц в общей популяции (C. Canavan et al., 2006). Увеличивающийся массив доказательных данных указывает на то, что важнейшим триггером развития КРР у пациентов с ВЗК является хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника (M.D. Rutter et al., 2006; T.A. Ullman, S.H. Itzkowitz, 2011; J.E. Axelrad et al., 2016). Следовательно, оптимизация терапевтического воздействия на процесс хронического воспаления слизистой оболочки кишечника может выступать эффективным методом первичной профилактики развития КРР у данной категории больных. О том, какие возможности для реализации первичной канцеропревенции у пациентов с ВЗК имеются сегодня, и пойдет речь в данной публикации.

Сравнительно недавно было показано, что пациенты с ВЗК имеют повышенный риск развития не только КРР, но и внекишечных злокачественных новообразований. Считается, что это обусловлено применением средств иммуносупрессивной терапии (зачастую – в течение длительного времени) и наличием фонового воспалительного состояния (N. Pedersen et al., 2010). Ввиду старения популяции, в том числе и популяции пациентов с ВЗК, отмечается закономерная тенденция к увеличению длительности персистенции хронического воспаления и соответственно – продолжительности медикаментозно-индуцированной иммуносупрессии. Это приводит к еще большему повышению риска развития КРР и других типов злокачественных новообразований у пациентов данной категории. В перспективе многим из этих пациентов, у которых возникнет то или иное онкологическое заболевание, потребуется противопухолевое лечение (включая химиотерапию, лучевую, гормональную терапию и оперативное вмешательство), а также продолжение дальнейшего лечения по поводу собственно ВЗК. Учитывая изначальную сложность подобной клинической ситуации, ключевой задачей, на решении которой сегодня сфокусировано пристальное внимание онкологов – ученых и клиницистов, – является разработка комплекса мер по снижению риска развития злокачественных новообразований у пациентов с ВЗК, в частности – оценка профилактической эффективности лекарственных препаратов, потенциально пригодных к использованию в качестве средств медикаментозной канцеропревенции.

Хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника как ключевой механизм канцерогенеза при ВЗК

Безусловно, процессы дисплазии, малигнизации и дальнейшего прогрессирования КРР при ВЗК имеют мультифакториальную природу. К известным в настоящее время факторам риска развития КРР у данной категории больных относят возраст (старше 50 лет), время с момента установления диагноза ВЗК, степень тяжести заболевания, обширность поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопутствующий первичный склерозирующий холангит, курение в анамнезе и наличие у пациента с ВЗК родственников первой линии с диагнозом КРР. Однако патофизиологической основой, на которой на фоне влияния перечисленных факторов риска в итоге развивается

злокачественное новообразование ЖКТ, несомненно является хроническое воспаление слизистой оболочки кишечника.

Установлено, что вследствие хронического воспаления слизистой оболочки кишечника у пациентов с ВЗК развиваются такие типы рака, как КРР, аденокарцинома тонкой кишки, лимфома тонкой кишки и холангиокарцинома (табл.; L. Beaugerie, S.H. Itzkowitz, 2015).

Таблица. Типы злокачественных новообразований, развивающихся вторично по отношению к хроническому воспалению слизистой оболочки кишечника у пациентов с ВЗК (J.E. Axelrad et al., 2016)

Тип рака	Стандартизированное отношение заболеваемости
КРР	5,7 (95% ДИ 4,6-7,0)
Аденокарцинома тонкой кишки	27,1 (95% ДИ 14,9-49,2)
Лимфома тонкой кишки	17,51 (95% ДИ 6,43-38,11)
Рак анального канала	Данные недоступны
Холангиокарцинома	916,63 (95% ДИ 297,88-2140,99) при ЯК

ДИ – доверительный интервал.

Риск развития и патогенез рака, связанного с воспалением, главным образом были описаны при колитассоциированном КРР. В ранее проведенных исследованиях с участием пациентов с КРР, развившимся на фоне ЯК, отмечена высокая конкордантность между риском формирования КРР, расположением патологических очагов и обширностью поражения слизистой оболочки кишечника. При этом стандартизированное отношение заболеваемости составляет 1,7 для проктита, 2,8 для левостороннего колита и 14,8 – для панколита (A. Ekblom et al., 1990). Во всех этих исследованиях подтверждается наличие сильной ассоциации между воспалением и развитием рака. КРР у пациентов с ВЗК в целом развивается так же, как и у лиц без ВЗК – с участием хорошо описанных спорадических молекулярных механизмов, включающих мутации в генах клеток аденоматозных полипов кишечника, анеуплоидию, метилирование ДНК, микросателлитную нестабильность, активацию онкогена *k-ras*, активацию циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и мутацию генов-супрессоров опухолевого роста *DCC/DP4*, а также утрату

функции белка-супрессора *p53* (B. Vogelstein et al., 2013). Однако фоновое воспаление слизистой оболочки кишечника при ВЗК существенно изменяет время наступления и последовательность этих геномных нарушений, что приводит к ускорению процесса канцерогенеза и обуславливает приобретение им мультифокального характера (T.A. Ullman, S.H. Itzkowitz, 2011). В отличие от спорадически возникающих злокачественных новообразований кишечника, при которых «диспластическим предшественником» является аденоматозный полип, дисплазия у пациентов с ВЗК может быть локализованной, диффузной или мультифокальной (T.A. Ullman, S.H. Itzkowitz, 2011; S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004).

Результаты исследований картирования геномной нестабильности, вторичной по отношению к анеуплоидии ДНК у пациентов с ВЗК, указывают на то, что такие клеточные популяции охватывают все более обширные участки слизистой оболочки кишечника (S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004). С течением времени появляются и расширяются субпопуляции клеток со все более нестабильной геномикой, и вся толстая кишка становится зоной риска дальнейшего канцерогенеза (S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004; C.E. Rubin et al., 1992).

С точки зрения специфических молекулярных механизмов, которые различаются при колитассоциированном раке и при спорадическом КРР, фундаментальная роль отводится ранней мутации супрессорного белка *p53*. Изменения *p53* были выявлены примерно в 85% случаев колитассоциированного рака (J. Yin et al., 1993).

Более того, нарушения со стороны *p53* наблюдались в биоптатах воспаленной слизистой оболочки более чем у 50% пациентов с ЯК, которые не имели рака, что свидетельствует о значимой роли воспаления в генезе этих мутаций (S.P. Hussain et al., 2000). Метилирование ДНК также различается: при ЯК отмечается избыточное метилирование некоторых генов, включая *hMLH1* и *p16*, способствующее возникновению микросателлитной нестабильности (A.S. Fleisher et al., 2000). Иммунный ответ и оксидативный стресс играют критически важную роль в инициации и прогрессировании канцерогенеза, содействуя реализации вышеупомянутых молекулярных механизмов, приводящих к развитию рака.

Воспалительное микроокружение при ВЗК, включающее множество иммунных, эпителиальных, стромальных клеток,

а также цитокины и хемокины, имеет много сходного с микроокружением раковой опухоли. Это свидетельствует о существовании аналогичных воспалительных медиаторов и механизмов, которые способствуют хроническому течению ВЗК и развитию рака (R. Francescone et al., 2015).

Эти медиаторы, вырабатываемые воспалительными клетками, включают фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины-1, -6, -12, -13, -17, -22 и -23. Взаимодействие между сигнальными путями этих цитокинов и иммунным ответом играет ведущую роль при воспалении и колитассоциированном раке.

При кишечной неоплазии на фоне ВЗК также было отмечено повышение экспрессии ряда генов, в частности кодирующих ферменты ЦОГ-2 и синтазу оксида азота-2 (S.P. Hussain et al., 2000). Считается, что активные формы кислорода и азота, продуцируемые экспрессирующими эти гены воспалительными клетками, не только напрямую повреждают эпителий толстой кишки, но и способствуют генетическим нарушениям, стимулирующим канцерогенез (S.H. Itzkowitz, X. Yio, 2004). Кроме того, определенный вклад в развитие колитассоциированного рака вносят изменения кишечной микробиоты. В моделях на мышах, в которых воспроизводился колитассоциированный рак, данное злокачественное новообразование не развивалось у стерильных (безмикробных) животных, а также у особей, получавших антибиотики (M.T. Abreu, R.M. Peek, 2004; T. Irrazabal et al., 2014). В исследованиях по изучению микробиоты у пациентов с КРР продемонстрировано наличие различных популяций бактерий, которые отличались от таковых у лиц без онкологической патологии. Это свидетельствует о том, что в результате сложных взаимодействий между геномом организма-хозяина, рецепторами эпителиоцитов кишечника и находящейся в просвете кишечника микробиотой создается особое микроокружение, способствующее канцерогенезу. В образцах кала, взятых у пациентов с КРР, было отмечено более высокое содержание бактерий рода *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* и *Peptostreptococcus*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, а также уменьшение количества бактерий, принадлежащих к семейству *Lachnospiraceae*, в сравнении с таковым у лиц контрольной группы (M. Castellarin et al., 2012; T. Wang et al., 2011). Хотя ученые еще только начинают понимать ассоциацию между специфическими микроорганизмами ЖКТ и раком, многое остается неизвестным в плане причин и эффектов этих взаимосвязей и того, как «манипулирование» микробиомом может обладать терапевтическим потенциалом.

Было показано, что развитие аденокарциномы тонкой кишки (особенно карциномы подвздошной кишки) достоверно ассоциировано с тяжестью и продолжительностью БК, и риск ее формирования у пациентов с данным заболеванием в 20-30 раз превышает таковой в общей популяции (T. Jess et al., 2005). Более того, эта злокачественная опухоль часто обнаруживается в участках с наличием предшествующей или синхронной дисплазии эпителия подвздошной кишки. Это значит, что она может развиваться

по таким же молекулярным и иммунным механизмам, как описаны выше при КРР (М. Svrcek et al., 2014).

Роль иммуносупрессии

Учитывая, что хроническое воспаление лежит в основе всего патогенеза ВЗК, лекарственные препараты, которые ослабляют активность воспалительного процесса посредством угнетения иммунной системы, представляют собой краеугольный камень лечения. Постулируется, что в дополнение к лечению ВЗК такие лекарственные средства, как иммуномодуляторы (тиопурины — азатиоприн или меркаптопурин, или метотрексат) и биологические препараты (блокаторы ФНО), могут снижать частоту развития рака, ассоциированного с воспалением. Однако поскольку иммуномодуляторы и биологические препараты воздействуют на иммунную систему, то они также могут промотировать канцерогенез. Тиопурины и метотрексат стимулируют развитие рака посредством различных механизмов, включающих прямое повреждение ДНК, активацию онкогенов, снижение физиологической функции иммунологического контроля за злокачественными клетками и онкогенными вирусами (С. Munz, A. Moormann, 2008; P. O'Donovan et al., 2005; L. Zitvogel et al., 2006). Меньше известно о канцерогенном потенциале биологических препаратов, которые блокируют ФНО; имеющиеся данные молекулярных исследований весьма противоречивы. Было показано, что ФНО проявляет противоопухолевый эффект посредством инициирования апоптоза злокачественных клеток, но он секретируется большинством опухолей с целью облегчения клеточной выживаемости и усиления неопластической пролиферации как проопухолевый воспалительный цитокин (F. Balkwill, 2009; L. Beaugerie, 2012; N.N. Danial, S.J. Korsmeyer, 2004).

В нескольких исследованиях отмечен риск развития у пациентов с ВЗК злокачественных новообразований, ассоциированных с терапией. В популяционных когортных исследованиях и метаанализах было продемонстрировано, что назначение тиопуринов по поводу ВЗК ассоциировано с повышением общего относительного риска развития рака в 1,3–1,7 раза, являвшегося обратимым после отмены лечения (B. Pasternak et al., 2013; L. Beaugerie et al., 2014). Что же касается блокаторов ФНО, то к настоящему времени не доказана связь их использования с повышенным риском развития рака, но данные по этому вопросу весьма ограничены (N. Nyboe Andersen et al., 2014).

Специфические виды рака, которые рассматриваются как вторичные по отношению к длительной иммуносупрессии при ВЗК, включают лимфомы, острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром, немеланомный рак кожи и рак мочевого пузыря.

Медикаментозная канцеропревенция: данные доказательной медицины

Применение лекарственных средств, которые способны ослаблять воспалительный ответ слизистой оболочки кишечника, представляет собой основу лечения ВЗК, и недавно полученные доказательства подтверждают целесообразность начала их применения на самых ранних стадиях заболевания. Так, в настоящее время, согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), стартовым противовоспалительным препаратом для лечения пациентов с ЯК легкой и среднетяжелой степени является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК/месалазин). В случае неэффективности монотерапии 5-АСК лечение дополняют

топическими, а при необходимости — системными кортикостероидами. Сегодня на фармацевтическом рынке Украины представлен оригинальный немецкий препарат месалазина Салофальк, который в отличие от генериков имеет наиболее широкий диапазон лекарственных форм:

- таблетки (по 250 и 500 мг);
- гранулы (500 и 1000 мг, 1,5 и 3 г);
- ректальные суппозитории (250, 500 и 1000 мг);
- ректальная суспензия в клизмах (1 клизма объемом 60 мл содержит 4 г месалазина).

Это позволяет обеспечить целевую доставку препарата к очагам поражения и максимально индивидуализировать лечение в зависимости от конкретного клинического варианта течения заболевания, а также сделать терапию максимально комфортной для пациента.

5-АСК представляет собой основной метаболит сульфасалазина, характеризующийся высокой противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью. Терапия месалазином (Салофальк) воздействует на ключевое звено патогенеза ВЗК и основной механизм колитассоциированного канцерогенеза — воспаление слизистой оболочки, купируя его и тем самым индуцируя заживление. Кроме того, в ряде исследований сообщается об антинеопластических свойствах месалазина (J.E. Axelrad et al., 2016).

Так, Pinczowski и соавт. еще в 1994 г. сообщили о первом результате применения 5-АСК для предотвращения развития КРР при ЯК. Авторы показали, что сульфасалазин снижал риск развития КРР у пациентов с ЯК на 62%. Полученные ими данные вызвали огромный интерес исследователей, однако в последующих клинических испытаниях были получены противоречивые результаты оценки химиопрофилактических эффектов 5-АСК при ВЗК. Некоторые исследователи сообщали, что терапия 5-АСК достоверно снижала заболеваемость, ассоциированную с КРР у пациентов с ВЗК (G.A. Moody et al., 1996; T.P. van Staa et al., 2005; F.S. Velayos et al., 2006; F. Carrat et al., 2010; D.T. Rubin et al., 2013), тогда как результаты других исследований указывали на незначительную протективную роль препарата. Исследования по оценке эффектов 5-АСК у пациентов с ВЗК ранее проводились с использованием популяционных и клинических данных, что могло обуславливать систематические ошибки в анализе (J.E. Vaars et al., 2011). Более того, химиопрофилактические эффекты 5-АСК могут различаться при КРР и дисплазии у пациентов с ЯК и БК, а дозировка 5-АСК — варьировать в зависимости от конкретного исследования и географического региона. Это обосновывает целесообразность отдельного анализа таких искажающих факторов.

В последние годы было опубликовано 5 новых исследований по оценке риска развития рака при ВЗК, в которые в целом было включено 2655 участников (D.T. Rubin et al., 2013; U. Nieminen et al., 2014; T.M. Nowacki et al., 2015; Q. Zhang et al., 2015; H. Cheddani et al., 2016). В 2017 г. X. Qiu и соавт. с целью оценки риска развития КРР и дисплазии (предраковых изменений слизистой оболочки кишечника) у пациентов с ВЗК, получающих терапию 5-АСК, выполнили масштабный систематический обзор и метаанализ 26 обсервационных исследований, в который в том числе были включены 5 вышеупомянутых последних исследований. Участие в этих исследованиях в целом приняли 15460 пациентов с ВЗК. Помимо общей оценки влияния 5-АСК на риск развития КРР и дисплазии

с целью дальнейшего углубления понимания роли этого препарата в химиопрофилактике канцерогенеза при ЯК и БК в этом метаанализе отдельно исследовались эффекты низких и высоких доз 5-АСК у пациентов из разных географических регионов.

Как показали результаты метаанализа этих 26 исследований, терапия 5-АСК в целом обладает химиопрофилактическим эффектом в отношении развития КРР/дисплазии у пациентов с ВЗК (относительный риск — ОР — 0,58; 95% ДИ 0,45–0,75).

Однако примечательно, что этот эффект был значимым только в клинических исследованиях (ОР 0,51; 95% ДИ 0,39–0,65), но не в популяционных (ОР 0,71; 95% ДИ 0,46–1,09). Это может объясняться несколькими причинами. Во-первых, участники клинических исследований как правило имеют более выраженную активность заболевания и более высокий изначальный риск развития КРР/дисплазии, чем лица, данные которых анализируют в ходе популяционных исследований. Во-вторых, пациенты, находящиеся на стационарном лечении, обычно принимают лекарственные препараты более регулярно, чем амбулаторные больные, а имеющиеся у них отягчающие факторы (обширность поражения слизистой оболочки, степень тяжести, сопутствующая патология, прием других медикаментов и др.) регистрируются более тщательно. В-третьих, результаты клинических исследований более «чувствительны» к систематической ошибке отбора, если контрольные случаи не выбраны из той же популяции, что и исследуемые случаи.

Согласно результатам метаанализа, химиопрофилактический эффект 5-АСК был четко выражен при ЯК (ОР 0,46; 95%

ДИ 0,34–0,61), но не при БК (ОР 0,66; 95% ДИ 0,42–1,03). Это означает, что у пациентов с ЯК преимущества в плане предотвращения канцерогенеза могут быть более выражены, чем у пациентов с БК. Было также продемонстрировано, что химиопрофилактический эффект 5-АСК реализуется в отношении именно КРР (ОР 0,54; 95% ДИ 0,39–0,74), но не дисплазии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,20–1,10). У пациентов с ВЗК дозировка месалазина $\geq 1,2$ г/сут обеспечивала более выраженные протективные эффекты в отношении развития КРР/дисплазии, чем дозировка $< 1,2$ г/сут.

Таким образом, основной вывод этого масштабного метаанализа для практического врача состоит в том, что поддерживающая терапия месалазином в дозах $\geq 1,2$ г/сут позволяет не только сохранить ремиссию, но и обеспечить значимое снижение риска развития КРР у пациентов с ВЗК.

Выводы

Для эффективного решения проблемы профилактики и раннего выявления КРР у пациентов с ВЗК (особенно у больных с изначально высоким риском развития рака) необходимо внедрение в клиническую практику целого комплекса мер. Они включают раннюю диагностику заболевания, обеспечение приверженности к долгосрочному соблюдению рекомендуемого графика колоноскопического мониторинга и, конечно же, назначение адекватной противовоспалительной терапии. Последняя включает в первую очередь месалазин (Салофальк) как препарат, применение которого в контексте канцеропревенции у данной категории больных сегодня можно считать обоснованным с позиций доказательной медицины.

Подготовила Елена Терещенко

3y

Салофальк®

Ефективність та безпека, перевірена часом

Салофальк® гранули

Єдині гранули месалазину з інноваційною технологією подвійного вивільнення на основі оригінальної полімерної матриці

- Висока ефективність в індукції та підтримці ремісії у переважній більшості пацієнтів¹⁻⁴
- Потужна протизапальна дія протягом всього товстого кишечника та прямої кишки¹⁻⁴
- Висока ефективність при проктосигмоїдах: ремісія у 86% пацієнтів¹⁻⁴

УВАГА! Тепер в Україні Салофальк гранули 3 г та 1,5 г для стартової та підтримуючої терапії виразкового коліту.

Різноманіття лікарських форм при будь-якій локалізації запального процесу для індивідуального підбору ефективного лікування при виразковому коліті та хворобі Крона

1. Kruis et al. Gut. 2009; 58:2352-240. 2. Gibson et al. A combined delayed and extended release formulation of mesalamine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation. Gut. 2009; 58(Suppl 1): A-325(P1092). 3. Leifer et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011; in press. 4. Салофальк. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Максимально дозволена та побіжна реакції. Салофальк гранули РП № UA/3745/01/01, РП № UA/3745/01/02, РП № UA/3745/01/03, РП № UA/3745/01/04. Салофальк суппозитори РП № UA/3745/03/01, РП № UA/3745/03/02. Салофальк суспензія РП № UA/3745/02/01. Салофальк таблетки РП № UA/3745/04/01, РП № UA/3745/04/02. Ексклюзивний дистрибутор: ПАТ «Натурфарм», вул. Лесна, 30а, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03, info@natura.com.ua

Виробник:
Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)

До уваги фахівців

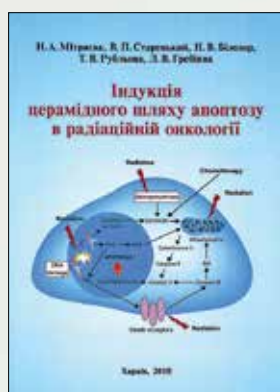


Галайчук І.Й. Рак товстої кишки: ілюстрований навчальний посібник / І.Й. Галайчук, М.І. Домбрович, Т.Ю. Угляр. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2018. – 39 с.

У навчальному посібнику висвітлено питання скринінгу, діагностики та лікування хворих на рак товстої кишки. Описані та схематично показані сучасні підходи до вибору методу операцій залежно від локалізації пухлини.

Подано основні схеми хіміотерапії та застосування таргетних препаратів. Представлена TNM класифікація раку товстої кишки та анального каналу 8-го видання (2017 р.). Посібник ілюстрований клінічними випадками з власного досвіду автора.

Навчальний посібник призначений для хірургів-інтернів та студентів V-VI курсів медичних закладів вищої освіти.



Індукція керамідного шляху апоптозу в радіаційній онкології: монографія / Н.А. Мітряєва [та ін.]; НАМН України, Ін-т мед. радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України. – Харків: Діса плюс, 2018. – 188 с.

Монографія присвячена одному з важливих напрямів радіаційної онкології – пошуку способів керування селективною радіочутливістю пухлин.

Наведено дані літератури

та узагальнені результати багаторічних власних фундаментальних та клінічних досліджень, які обґрунтовують можливість радіомодифікації, спрямованої на індукцію керамідного шляху апоптозу, для зниження радіорезистентності пухлин з метою розробки технологій підвищення ефективності хіміопроменевої терапії недрібноклітинного раку легень.

Книга буде корисною онкологам, променевим терапевтам, клінічним радіобіологам, викладачам та студентам медико-біологічних закладів вищої освіти.



Красносельский Н.В. Физиология, диагностика и лечение болевого синдрома в онкологии / Н.В. Красносельский, Е.Н. Крутько, А.Н. Белый; под общ. ред. Н.В. Красносельского; Ин-т мед. радиологии им. С.П. Григор'єва НАМН Украины. – Харьков: Планета-Принт, 2018. – 96 с.: табл., ил.

Ежегодно 19 млн человек во всем мире страдают от боли, причиной которой являются злокачественные новообразования. При этом 40-80% из них испытывают умеренную или сильную боль, которая может быть обусловлена самой опухолью, метастазами, сдавлением нерва, инфекцией, противоопухолевой терапией, а также факторами, непосредственно не связанными с опухолевым ростом. Для эффективного лечения боли следует хорошо понимать природу опухолевого роста, знать принципы стадирования, характер метастазирования и виды противоопухолевой терапии.

Учебное пособие предназначено для глубокого изучения болевого синдрома в онкологии. На основе современных международных рекомендаций отражены эпидемиология, патофизиология, клиническая картина, диагностика и методы анальгезии и анестезии.



В пособии рассмотрены современные аспекты интенсивной терапии болевого синдрома в онкологии, представлены результаты исследований украинских и зарубежных ученых по данной проблеме, показаны алгоритмы с четкими критериями оценки эффективности их использования.

Пособие рекомендовано онкологам, анестезиологам, хирургам, студентам медицинских учреждений высшего образования IV уровня аккредитации.



Профессиональные болезни: руководство / Н.А. Мухин [и др.]; под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 576 с.: табл., ил. – (Библиотека врача-специалиста. Медико-профилактическое дело. Лечебное дело).

В руководстве рассмотрены вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний легких, обусловленных воздействием пылевых и химических аэрозолей, вибрационной болезни, вызванной воздействием локальной и общей вибрации, профессиональной нейросенсорной тугоухости, профессиональных интоксикаций, профессиональных поражений сердечно-сосудистой системы, профессиональных онкологических заболеваний почечной области, заболеваний кожи и зрительного анализатора, психической сферы.

Представлены разделы, отражающие профессиональные заболевания, связанные с функциональным перенапряжением, биологическими факторами, а также профессиональные заболевания медицинских работников. Изложены принципы санитарно-гигиенической оценки условий труда, вопросы экспертизы связи заболевания с профессией и медико-социальной экспертизы.

Издание предназначено для врачей-профпатологов, терапевтов, врачей общей практики, неврологов, пульмонологов, оториноларингологов, хирургов, дерматологов, врачей других специальностей и студентов.



Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / М.П. Шувалова [и др.]; под ред. В.Н. Серова [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 1136 с.: табл., ил.

Руководство включает сведения, необходимые в акушерско-гинекологической практике медицинского работника, оказывающего первичную

медико-санитарную помощь женщинам и девочкам-подросткам.

В книге содержится информация о нормативно-правовом обеспечении амбулаторной акушерско-гинекологической помощи, об организации работы женской консультации, стационара дневного пребывания, особенностях организации детской гинекологической помощи, о профилактике, диагностике и лечении наиболее распространенных заболеваний, встречающихся

Бібліотека онколога

у девочек и женщин всех возрастных групп. Отдельные главы посвящены опухолям и опухолевидным образованиям у детей и подростков, синдрому поликистозных яичников, онкогинекологическим заболеваниям. Большой раздел посвящен акушерской патологии, представлены сведения о неотложных состояниях и особенностях применения лекарственных средств во время беременности и лактации.

Руководство предназначено для врачей различных специальностей, оказывающих первичную акушерско-гинекологическую помощь.



Тимофеев А.А. Амелобластомы челюстей (особенности диагностики, клинического течения и лечения): монография / А.А. Тимофеев, Н.А. Ушко. – Киев: Альфа Реклама, 2018. – 408 с.: табл., ил.

Монография является результатом совместной многолетней работы профессора А.А. Тимофеева и доцента Н.А. Ушко на кафедре челюстно-лицевой хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины.

В работе изложены принципы дифференциальной диагностики амелобластом с другими опухолями и опухолеподобными новообразованиями челюстей. Уточнена тактика хирурга по отношению к зубу, который находится в области патологического очага. Детально изучена морфология амелобластом, предложена их патоморфологическая классификация. Рассмотрены неврологические и воспалительные осложнения, возникающие после проведения оперативных вмешательств, и их профилактика.

Материал изложен доступным и понятным языком, монография иллюстрирована более 350 фотографиями, что делает ее незаменимой для студентов, интернов, которые хотят овладеть основами хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, а также стоматологов и врачей смежных специальностей.



Эштон Р. Дифференциальная диагностика в дерматологии: атлас / Р. Эштон, Б. Леппард, Х. Купер; пер. с англ. под ред. В.В. Владимировой [и др.]. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 487 с.: ил., табл.

Руководство, составленное известными мировыми специалистами и изданное за рубежом более 10 раз за последние 20 лет, является уникальным.

Атлас состоит из интуитивно понятных алгоритмов постановки диагноза при кожных заболеваниях. Книга разделена на 14 глав по принципу локализации высыпаний. Используя представленные алгоритмы, врач сможет быстро и точно провести дифференциальную диагностику в соответствии с основными клиническими проявлениями у конкретного пациента.

По каждому заболеванию дана краткая справка: описание клинической картины, фотографии характерных проявлений, рекомендации по диагностике и лечению: местное лечение, системное (выделены биологические препараты при раке кожи), физиотерапия.

Атлас предназначен для дерматовенерологов, врачей общей практики, инфекционистов, врачей смежных специальностей и студентов медицинских учреждений высшего образования.



Для імунокомпроментованих пацієнтів вибір противогрибкового препарату дуже важливий

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за їхні життя

МСД допомагає у боротьбі з інфекційними захворюваннями



НОКСАФІЛ®
посаконазол



Кансидаз®
каспофунгін

Коротка інформація по препаратам Кансидаз® та Ноксафіл®

Кансидаз® (каспофунгін) – противогрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгін ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергілозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибові інфекції (*Candida* або *Aspergillus*) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією¹. Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату¹. **Виробник:** СЕНЕКСІ НСС – ЕРУВІЛЬ СЕНТ КЛЕР, Франція*.

Ноксафіл® (посаконазол) – противогрибковий засіб для системного застосування. Похідні триазолу. Суспензія оральна. 1 мл суспензії містить посаконазолу (мікронізованого) 40 мг. **Показання:** препарат Ноксафіл® призначають для профілактики інвазивних грибкових інфекцій, спричинених дріжджовими або пліснявими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій (наприклад у пацієнтів з тривалою нейтропенією або реципієнти трансплантатів кровотворних стовбурових клітин). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату. Одночасне застосування з: субстратами CYP3A4; алкалоїдами ріжків; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, симвастином, ловастатином та аторвастатином². **Виробник:** Шерінг-Плау, Франція; Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія*.

Джерела: 1. Інструкція для медичного призначення Кансидаз®. 2. Інструкція для медичного призначення Ноксафіл®. *Повна інформація про виробників знаходиться в інструкціях препаратів Кансидаз® і Ноксафіл®. Перед призначенням Кансидаз®, Ноксафіл®, будь-ласка, ознайомтесь з повними інструкціями по застосуванню препаратів. МСД не рекомендує призначати препарати у цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях.

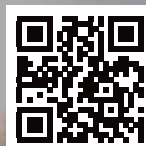
AINF-1158260-0002

Матеріал виготовлений: липень 2017. Матеріал придатний до: липень 2019.

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) 3937481.

Якщо у вас з'явилися питання по препаратам компанії МСД, пишіть нам за адресою: medinfo@merk.com, або звертайтеся на www.medical-msd.com Авторські права © [2017] ТОВ «МСД Україна».

Всі права захищені.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому 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

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 «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 «Діабетологія, тиреоїдологія, 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 «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, інтенсивна терапія»

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 – 225 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

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com

www.health-ua.com

НОВИНИ

Адьювантна терапія висмутом може зменшувати нежелателні явища при проведенні високодозової хіміотерапії

Цель. Высокодозовая химиотерапия предшествует аутологической трансплантации стволовых клеток и сопровождается различными нежелательными явлениями, включая мукозиты, нейтропению и бактериемию. С целью уменьшения токсичности пациентам с миеломой и лимфомой назначался пероральный прием висмута в качестве адьювантного компонента базовой химиотерапии для осуществления цитопротекции незлокачественных клеток.

Методы. В этом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании приняли участие гематологические больные (n=50), которым назначали висмут или плацебо с целью определения потенциальных преимуществ висмута в нивелировании токсичности химиотерапии.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что висмут достоверно уменьшал активность стоматита 2 степени, распространенность фебрильной нейтропении, а также инфекционных заболеваний, спровоцированных приемом мелфалана у больных множественной миеломой (имела место достоверная взаимосвязь между возникновением нежелательных явлений и гендерной принадлежностью). У пациентов с лимфомой висмут достоверно уменьшал частоту диареи по сравнению с плацебо (также зафиксирована связь между побочными явлениями и половой принадлежностью). Впервые доказана эффективность висмута в качестве безопасной стратегии уменьшения токсичности химиотерапии без изменения результативности анти-неопластического лечения. Отмечено также достоверное влияние пола пациента на развитие различных нежелательных явлений и результативность терапии у больных множественной миеломой и злокачественной лимфомой.

Выводы. Полученные результаты могут повлиять на клиническую профилактику цитотоксичности химиотерапии в определенных группах пациентов; данное исследование привлекает внимание к влиянию гендерной принадлежности на течение и результаты терапии злокачественных заболеваний.

Hansen P.B. Bismuth adjuvant ameliorates adverse effects of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma and malignant lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation: a randomised, double-blind, prospective pilot study. Support Care Cancer. 2017 Apr; 25(4): 1279-1289.

Підготувала **Лада Матвеева**

Алкогольная болезнь печени ассоциирована с повышенным риском развития рака желудка

Корейские гастроэнтерологи в ходе недавно проведенного исследования оценили взаимосвязь между наличием алкогольной болезни печени (АБП) и развитием новообразований желудка. С этой целью они проанализировали медицинские карты 541 пациента с подтвержденным диагнозом АБП, которые находились на стационарном лечении в одном из госпиталей Сеула. Контрольную группу составили специально подобранные по возрасту, полу и массе тела лица из общей популяции, которым проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с целью скрининга рака желудка. Было проведено сравнение частоты обнаружения рака желудка между двумя группами и оценены те факторы риска, которые способствовали его развитию у пациентов с АБП, а также сравнение частоты рака желудка у пациентов с АБП и НАСГ.

Как показал анализ полученных результатов, из 514 пациентов с АБП у 16 (3,1%) пациентов имелись новообразования желудка, включая 14 случаев выявления рака желудка (2,7%). Вероятность обнаружения рака желудка у пациентов с АБП была примерно в 4,77 раз выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (относительный риск – ОР – 4,77; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,36-16,69; p=0,007). Методом мультивариантного логистического анализа было установлено, что АБП (ОР 5,32; 95% ДИ 1,51-18,68, p=0,009) представляет собой независимый фактор риска развития новообразований желудка. Вместе с тем интересно, что в данном исследовании не было обнаружено значимых различий в распространенности аденом желудка и рака желудка между пациентами с АБП и пациентами с НАСГ. Авторы исследования подчеркивают, что полученные ими результаты указывают на необходимость тщательного эндоскопического мониторинга с целью своевременной диагностики опухолей желудка у пациентов с АБП.

Ha T.H. et al., Dig Dis Sci. 2017 Jan; 62(1): 273-279. Epub 2016 Oct 26.

Инсулинолечение и риск развития рака печени у пациентов с сахарным диабетом: метаанализ эпидемиологических исследований

Поскольку в выполненных к настоящему времени эпидемиологических исследованиях по оценке связи между инсулинолечением и риском развития рака печени у пациентов с сахарным диабетом (СД) были получены противоречивые результаты, исследователи из Китая предприняли попытку обобщить результаты их с помощью метаанализа. С этой целью был проведен поиск всех релевантных эпидемиологических исследований, статьи о результатах которых были размещены в базах данных PubMed, Web of Science и Embase до 29 июня 2017 г. В результате в метаанализ было включено 5 когортных исследований и 9 исследований типа «случай-контроль», участие в которых в общей сложности приняли 285 008 пациентов с СД и в ходе которых было зарегистрировано 4329 случаев развития рака печени. При дальнейшем сравнении группы пациентов с СД, получавших инсулинолечение, с группой больных, которым она не назначалась, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между использованием этого метода лечения и повышением риска возникновения рака печени, при этом общий показатель ОР составил 1,90 (95% ДИ 1,44-2,50; I=76,1%). Исследователи не обнаружили гетерогенности между подгруппами, стратифицированными в зависимости от характеристик исследования и скорректированных потенциальных искажающих факторов, за исключением подгрупп, выделенных в соответствии с количеством лет последующего наблюдения в когортных исследованиях. Комбинированная оценка была надежной с позиции анализа чувствительности; также не было выявлено систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. На основании установленной ассоциации инсулинолечения с повышенным риском развития рака печени у лиц с СД и с учетом высокой распространенности этого заболевания авторы метаанализа высказали мнение, что следует избегать необоснованного назначения инсулина с целью контроля уровня гликемии. Дальнейшие масштабные когортные исследования с большой выборкой могут пролить свет на связь между конкретными характеристиками инсулинолечения (типы инсулина, дозы и длительность применения) и степенью повышения риска развития рака печени.

X.L. Liu et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 30(1): 1-8.

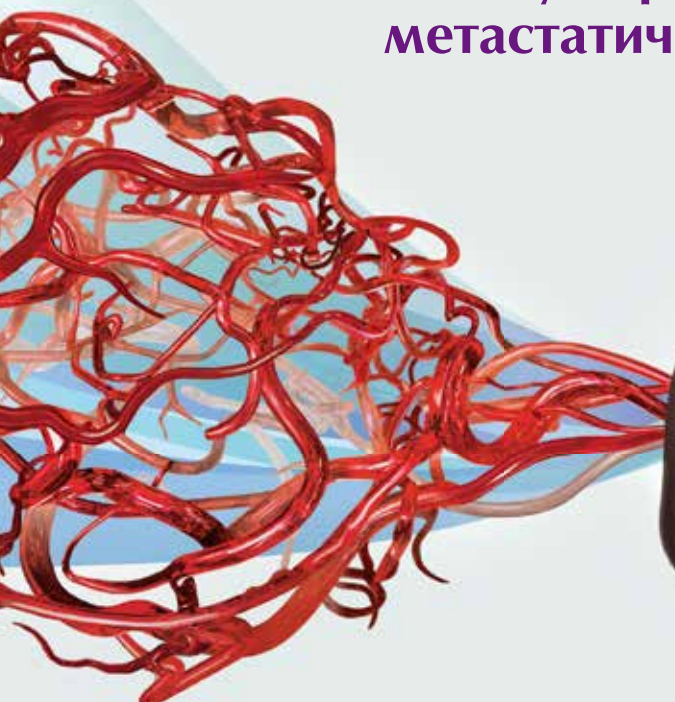
Підготувала **Елена Терещенко**

АВАСТИН®

бевацизумаб



- **Покращує показники виживаності при 7 видах злоякісних новоутворень¹**
- **Знижує васкуляризацію пухлини¹**
- **Пригнічує ріст пухлини¹**
- **Гальмує прогресування метастатичного захворювання¹**



АВАСТИН®
Діюча речовина: bevacizumab; 1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу або 1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу;

Показання.

Лікування метастатичного колоректального раку:

• у комбінації з хіміотерапією на основі похідних фторпіримідину.

Лікування метастатичного раку молочної залози:

• перша лінія лікування у комбінації з паклітакселом;

• перша лінія лікування у комбінації з капецитабіном (коли лікування за іншими схемами хіміотерапії, включаючи таксани або антрацикліни, вважається недоцільним).

Пацієнтам, які отримували схеми лікування на основі таксанів і антрациклінів в режимі ад'ювантної терапії протягом останніх 12 місяців, не слід призначати Авастин® у комбінації з капецитабіном.

Перша лінія лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом:

Рекомендована доза препарату Авастин® при застосуванні у комбінації з ерлотинібом становить 15 мг/кг маси тіла один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендовано продовжувати комбіноване лікування препаратом Авастин® та ерлотинібом до прогресування захворювання.

Розповсюджений та/чи метастатичний нирковоклітинний рак:

10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Авастин® рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку непереносимості токсичності.

Епітеліальний рак яєчників, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини:

• перша лінія лікування: у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® як монотерапії до прогресування основного захворювання або протягом максимально 15 місяців, або до розвитку непереносимості токсичності, залежно від того, що наступить раніше.

Рекомендована доза препарату Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Лікування рецидиву захворювання: Авастин® призначають у комбінації з карбоплатином та гемцитабіном протягом від 6 до 10 курсів лікування або у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом від 6 до 8 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® довгостроково як монотерапії до прогресування захворювання.

Рекомендована доза препарату Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Лікування резистентного до дії препаратів платини рецидивуючого захворювання: Авастин® застосовують в поєднанні з одним з таких препаратів: паклітаксел, топотекан (при застосуванні щотижня) або пегільований ліпосомальний доксорубіцин. Рекомендована доза препарату Авастин® в таких випадках становить 10 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Коли Авастин® призначають у комбінації з топотеканом (у дні 1—кожні 3 тижні), рекомендована доза препарату становить 15 мг/кг маси тіла один раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендована тривалість лікування—до прогресування захворювання або до розвитку непереносимості токсичності.

Рак шийки матки:

Авастин® застосовують у комбінації з одним з таких режимів хіміотерапії: паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан. Рекомендована доза препарату Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла, яку вводять один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку непереносимості токсичності.

Рецидивуюча гліобластома:

Рекомендована доза препарату Авастин® становить 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Рекомендується продовжувати лікування препаратом Авастин® до прогресування захворювання.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бевацизумабу або до будь-якого іншого компонента препарату, препаратів на основі клітин яєчників китайського хом'яка або до інших рекомбінантних людських чи гуманізованих антитіл. Вагітність.

Фармакологічні властивості.

Бевацизумаб—рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, отримане за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчників китайського хом'ячка. Бевацизумаб зв'язується з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором васкулогенезу та ангіогенезу, пригнічуючи, таким чином, зв'язування VEGF з його рецепторами Flt-1 (VEGFR-1) та KDR (VEGFR-2) на поверхні ендотеліальних клітин, призводить до зниження васкуляризації пухлин, нормалізує не уражені пухлиною судини, пригнічує утворення нових судин у пухлині, таким чином пригнічуючи ріст пухлини.

Спосіб застосування та дози.

Стандартний режим дозування.

Метастатичний колоректальний рак.

5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Метастатичний рак молочної залози.

10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Недрібноклітинний рак легень.

Перша лінія лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини

У комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® як монотерапії до появи ознак прогресування основного захворювання. 7,5 мг/кг чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Побічні реакції.

В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували Авастин®, найбільш часто спостерігалися підвищення артеріального тиску, слабкість чи астения, діарея та біль у животі та інші. Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморозувати.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді.

Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Авастин® міститься у інструкції про застосування препаратів Авастин® як монотерапії до появи ознак прогресування основного захворювання. 7,5 мг/кг чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

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

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

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Авастин® (наказ МОЗ України №614 від 04.04.2018). РП N№UA/16665/01/01

"For the greatest benefit to mankind"
Alfred Nobel

2018 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE



Нобелевскую премию 2018 года в области физиологии и медицины присудили за открытие терапии онкологических заболеваний путем ингибирования негативной регуляции иммунной системы

1 октября традиционно объявляют лауреатов Нобелевской премии в области физиологии и медицины. В нынешнем году ими стали профессор James P. Allison из Техасского университета в Остине (США) и его коллега Tasuku Honjo из Университета Киото (Япония). Нобелевские лауреаты этого года основали совершенно новый подход к лечению рака, базирующийся на стимуляции неотъемлемой способности нашей иммунной системы атаковать опухолевые клетки. J.P. Allison и T. Honjo показали, как различные способы ингибирования негативной регуляции иммунной системы можно использовать для лечения рака. Выдающиеся открытия двух лауреатов стали новой вехой в борьбе с онкологическими заболеваниями.



Профессор Tasuku Honjo (слева) и профессор James P. Allison (справа) стали лауреатами Нобелевской премии 2018 года за революционное открытие в лечении рака

«Это очень волнительно, что Нобелевская организация удостоила награды подход к лечению онкологических заболеваний, который кардинально меняет «правила игры»... Я думаю, что это всего лишь верхушка айсберга, на горизонте появится гораздо больше терапевтических возможностей».



Профессор Daniel M. Davis из Манчестерского университета, автор книги «The Beautiful Cure», посвященной фундаментальной работе, которая была удостоена Нобелевской премии нынешнего года

Как известно, рак — не одна болезнь, а группа различных заболеваний, общей для которых является неконтролируемая пролиферация атипичных клеток с возможностью их распространения в здоровые органы и ткани. Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями включает разные методы. Некоторые из них были удостоены Нобелевской премии ранее — это гормональная терапия при раке предстательной железы (Huggins, 1966), химиотерапия (Elion, Hitchins, 1988) и трансплантация костного мозга при лейкозе (Thomas, 1990). В то же время, онкологические заболевания на поздних стадиях трудно поддаются лечению, и поиск новых терапевтических стратегий является как никогда актуальным.

В конце XIX — начале XX столетия возникла концепция, согласно которой активация собственной иммунной системы может быть эффективна против опухолевых клеток. Были осуществлены попытки

инфицировать пациентов с целью активировать защитные силы организма. Эти усилия принесли скромные результаты, однако один из вариантов такой стратегии используется в настоящее время для лечения больных раком мочевого пузыря. Многие ученые погрузились в интенсивные исследования и раскрыли фундаментальные механизмы управления иммунной регуляцией, а также установили, каким образом иммунная система распознает опухолевые клетки. Несмотря на колоссальный научный прогресс, попытки разработать новую обобщенную стратегию были сопряжены с большими трудностями.

Позитивная и негативная регуляция иммунной системы

Фундаментальным свойством нашей иммунной системы является способность распознавать «свое» и «чужеродное». Благодаря этому возможно устранение бактерий, вирусов и других опасных элементов, которые вторглись в организм. Т-лимфоциты — белые кровяные тельца — являются ключевыми элементами этого защитного механизма. Было установлено, что Т-лимфоциты содержат рецепторы, которые связываются с чужеродными структурами, и это взаимодействие активирует защитные механизмы иммунной системы. Однако дополнительные белки, которые отвечают за позитивную регуляцию активации Т-лимфоцитов, так называемые «усилители», также необходимы для запуска полноценного иммунного ответа. Многие ученые внесли свой вклад в важное фундаментальное исследование этого явления и определили другие белки, которые отвечают за негативную регуляцию Т-лимфоцитов и подавляют активацию иммунной системы. Этот сложный баланс между позитивной и негативной регуляцией необходим для жесткого контроля над иммунной системой: он гарантирует необходимый уровень вовлеченности иммунной системы в уничтожение чужеродных микроорганизмов, избегая чрезмерной активации, которая может привести к аутоиммунной деструкции здоровых клеток и тканей.

Новый принцип иммунотерапии

В 1990-х годах в своей лаборатории в Калифорнийском университете J.P. Allison изучил Т-клеточный белок под названием CTLA-4. Он был одним из немногих ученых, которые заметили, что CTLA-4 способен оказывать тормозящее действие на Т-лимфоциты. Другие исследовательские группы использовали механизм CTLA-4 для лечения аутоиммунных заболеваний. Однако у J.P. Allison была совершенно другая идея. Он уже разработал антитело, которое может связываться с CTLA-4 и блокировать его функцию (рис.). Далее он попытался выяснить, может ли блокирование CTLA-4 отключить негативную регуляцию Т-лимфоцитов и заставить иммунную систему атаковать опухолевые клетки. J.P. Allison и его коллеги провели первый эксперимент в конце 1994 года, а сразу после рождественских каникул повторили его — результаты были впечатляющими. Больных раком мышей удалось вылечить с помощью терапии антителами, которые ингибировали негативную регуляцию иммунной системы и восстановили противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Несмотря на небольшой интерес со стороны фармацевтической промышленности, J.P. Allison продолжил усиленно изучать это явление для разработки стратегии лечения людей. У нескольких исследовательских групп появились перспективные результаты, в 2010 году важное клиническое исследование продемонстрировало поразительные эффекты у пациентов с распространенной меланомой (разновидностью рака кожи), а у нескольких пациентов исчезли остаточные признаки рака. Таких результатов ранее никогда не удавалось добиться у пациентов этой группы.

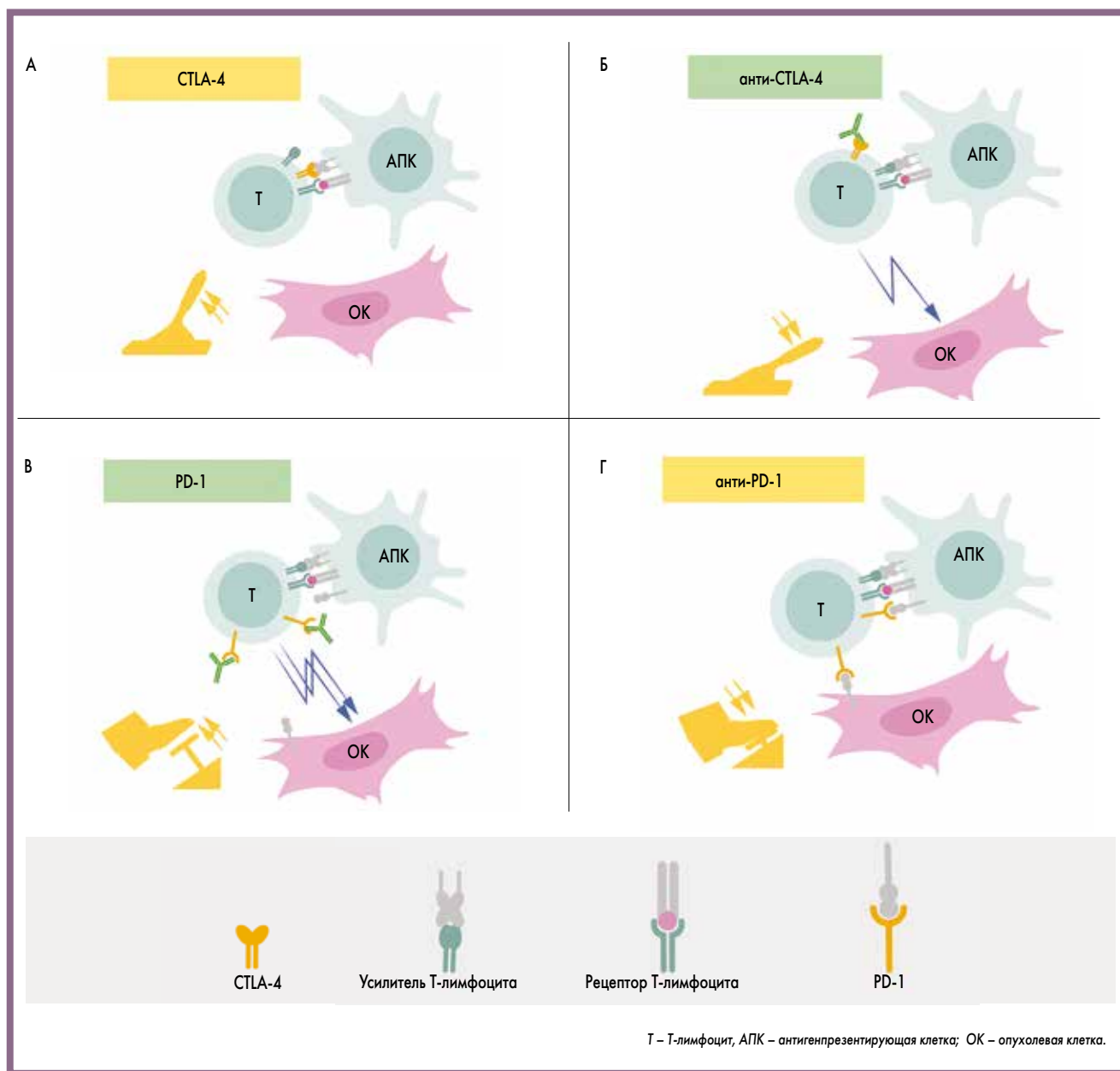


Рис. Упрощенная иллюстрация функций белков CTLA-4 и PD-1.

А – активация Т-лимфоцита требует, чтобы рецептор Т-лимфоцита связывался со структурами на других иммунных клетках, распознаваемых как чужие. Для активации Т-лимфоцитов необходим белок, отвечающий за позитивную регуляцию. CTLA-4 отвечает за негативную регуляцию и блокирует активацию Т-лимфоцитов.

Б – антитела (зеленого цвета) блокируют CTLA-4, что приводит к активации Т-лимфоцитов, которые начинают атаковать опухолевые клетки.

В – PD-1 – белок негативной регуляции, который подавляет активацию Т-лимфоцитов.

Г – антитела к PD-1 позволяют активировать Т-лимфоциты и эффективно атаковать опухолевые клетки.

Открытие PD-1 и его значение в лечении больных раком

В 1992 году, за несколько лет до открытия J.P. Allison, T. Honjo обнаружил PD-1 – еще один белок, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Ученый задался целью исследовать роль этого белка, он тщательно изучил PD-1 в серии экспериментов, которые проводились в течение многих лет в его лаборатории Университета Киото. Результаты показали, что PD-1, подобно CTLA-4, связан с негативной регуляцией Т-лимфоцитов, но работает по другому механизму (рис.). В экспериментах на животных было продемонстрировано, что блокада PD-1 является многообещающей стратегией в борьбе с раком, о чем свидетельствуют результаты работы T. Honjo и других ученых. Это открыло дорогу для использования PD-1 в качестве терапевтической мишени у пациентов онкологического профиля. За этим открытием последовали клинические исследования, и в 2012 году ключевое исследование продемонстрировало явную эффективность лечения пациентов с разными типами рака. Результаты были впечатляющими: лечение способствовало достижению длительной ремиссии и даже достоверному излечению у нескольких пациентов с метастатическим раком, который ранее считался практически неизлечимым.

Иммунотерапия при раке сегодня и в будущем

После ранних исследований, которые показали эффективность блокирования CTLA-4 и PD-1, последовало значительное клиническое развитие этого метода. Теперь мы знаем, что иммунотерапия коренным образом изменила исход для определенных групп пациентов с распространенным раком. Как и в случае применения других методов лечения у больных раком наблюдаются неблагоприятные побочные эффекты, которые могут быть серьезными и даже опасными для жизни. Они вызваны

сверхактивным иммунным ответом, вызывающим аутоиммунные реакции, однако побочные эффекты обычно управляемы.

Из двух стратегий лечения терапия ингибиторами контрольных точек, направленная против PD-1, оказалась более эффективной, а положительные результаты наблюдаются при нескольких типах рака, включая рак легкого, почки, лимфому и меланому. Новые клинические исследования показывают, что комбинированная терапия, нацеленная как на CTLA-4, так и на PD-1, может быть еще более эффективной, что было продемонстрировано у пациентов с меланомой.

Таким образом, J.P. Allison и T. Honjo вдохновили ученых объединить различные стратегии для замедления негативной иммунной регуляции с целью более эффективного удаления опухолевых клеток. В настоящее время проводится большое количество исследований в области терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, а новые контрольные точки тестируются в качестве целей.



Профессор Tasuku Honjo и его команда ученых из Университета Киото (Япония)

О лауреатах

James P. Allison родился в 1948 году в городе Алис (штат Техас, США). Он получил докторскую степень в 1973 году в Университете Техаса в Остине. В 1974-1977 годах работал в Фонде клинических исследований Scripps в Ла-Холье (штат Калифорния). После этого занимался преподавательской деятельностью: сначала в Университете Техаса, затем в Калифорнийском университете в Беркли, после чего – в Мемориальном онкологическом центре Sloan-Kettering в Нью-Йорке. С 1997 по 2012 год был научным сотрудником в Медицинском институте Говарда Хьюза. С 2012 года является профессором онкологического центра Университета Техаса в Хьюстоне. James P. Allison также является сотрудником Паркеровского института иммунотерапии рака.



Tasuku Honjo родился в 1942 году в Киото (Япония), в 1966 году окончил Киотский университет, а с 1971 по 1974 год был научным сотрудником Вашингтонского института Карнеги в Балтиморе (США) и Национального института здоровья в Бетесде (штат Мэриленд). Получил докторскую степень в 1975 году в Университете Киото. В 1974-1979 годах преподавал в Токийском университете, а с 1979 по 1984 год – в Университете Осаки. С 1984 года является профессором Университета Киото. Tasuku Honjo был деканом факультета в Университете Киото с 1996 по 2000 и с 2002 по 2004 год.

Более 100 лет ученые пытались вовлечь иммунную систему в борьбу с раком. До открытий, сделанных J.P. Allison и T. Honjo, прогресс в этой области был скромным. В настоящее время терапия ингибиторами контрольных точек совершила революцию в лечении больных раком и коренным образом изменила представление о том, как можно справиться с этой проблемой.

Ключевые публикации лауреатов

1. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992; 11(11): 3887-3895.
2. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996; 271(5256): 1734-1736.
3. Kwon E.D., Hurwitz A.A., Foster B.A., Madias C., Feldhaus A.L., Greenberg N.M., Burg M.B., Allison J.P. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94(15): 8099-8103.
4. Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N., Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity. 1999; 11: 141-151.
5. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000; 192(7): 1027-1034.
6. Hodi F.S., Mihm M.C., Soiffer R.J., Haluska F.G., Butler M., Seiden M.V., Davis T., Henry-Spires R., MacRae S., Willman A., Padera R., Jaklitsch M.T., Shankar S., Chen T.C., Korman A., Allison J.P., Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(8): 4712-4717.
7. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. Int Immunol. 2005; 17(2): 133-144.

Nobelprize.org

Підготувела **Екатерина Марушко**

ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴



СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)³

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** L01XE11. **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти; гіпертонія; задній оборотний енцефалопатії синдром (ПРЕО) / задній лейкоенцефалопатії синдром оборотної (RPLS), інтерстиціального захворювання легень / пневмонії, порушення функції серця, QT пролонгація і Torsades de pointes, тромбоз артерій, венозний тромбоемболії, тромботичної мікроангіопатії, геморагічні події, шлунково-кишкові перфорації і свищів, ранозагоєвально, гіпотиреоз, протеїнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапіями протипухлинними, ювенільного токсичності тварин, вагітність, і взаємодії. **Побічні реакції.** **Дуже часто:** зниження апетиту, включаючи анорексію; дисгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії протеїнурія; підвищення втомлюваності; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія; запалення шкіри, хибні результати огляду вуха, горла, носа; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоїдизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболії ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопигментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міалгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубіну крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гаммаглутамілтрансферази; зменшення рівня магію крові. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлина біль; гіпомagneзія; гіпостезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; шлункова кровотеча, підвищення білірубіну крові, зміна рівня аланінамінотрансферази, зміна рівня аспартатамінотрансферази; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; експлозивний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовидного тракту; менорегія; метроррагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. **Рідко:** тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбозопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний синдром); синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії; інтерстиціальне захворювання легень / пневмонії. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитися із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невідзначеному колу людей, заборонено. Затверджено Наказ МОЗ №295 від 20/03/2017, Зміни внесено Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014;32(14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. 4. NCCN NCCN Guidelines®: Kidney Cancer. V.2.2016. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769-1770. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)

тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1040753/VOR/10.18/A3/12 000



Вотрієнт™
пазопаніб