

О.В. Кузнецова, В.Г. Дубинина, О.В. Лукьянчук, А.И. Рыбин,
кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины
Одесского национального медицинского университета

Паллиативная химиотерапия рака шейки матки: надежда или путь в никуда?

Продолжение. Начало на стр. 34.

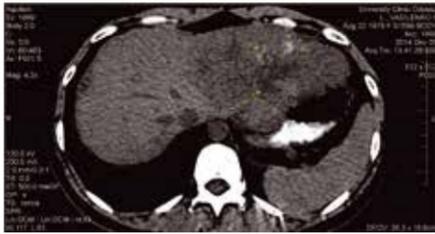


Рис. 6. Исследование от 15.12.14



Рис. 7. Исследование от 15.12.14

На фоне проведенной паллиативной химио- и таргетной терапии удалось достичь значительной регрессии опухолевых очагов в легких и печени (регрессия на 45%, появление множественных кальцинатов), субъективного улучшения общего состояния больной, купирования болевого синдрома. Качество жизни больной на фоне паллиативного лечения было удовлетворительным, с минимальным спектром токсических проявлений (тошнота и рвота умеренной степени, алоpecia, сенсорная периферическая нейропатия). Продолжительность жизни составила 12,5 мес.

Динамика одного из измеримых очагов наглядно показывает эффективность проведенной паллиативной терапии с включением современного таргетного препарата – бевацизумаба (рис. 8).



Рис. 8. Исследование от 23.06.14

Проведение паллиативной химиотерапии больным с распространенным злокачественным процессом сопряжено с высоким риском смерти в течение 30 дней после введения цитостатиков. И обусловлено это также потенцирующим действием химиотерапии, высокой токсичностью и т.д. Но мы не можем повернуть время вспять и назначать паллиативную химиотерапию только пациентам с прогнозируемым низким риском осложнений и смерти. Шанс должен быть у каждого. У 394/657 (60%) пациентов, которым были проведены курсы паллиативной химиотерапии, на момент последнего курса были зарегистрированы следующие осложнения: гипоальбуминемия (143 случая – 36%), плеврит (94 случая – 23,8%), асцит (72 случая – 18,2%), нарушение функции почек (65 случаев – 16,5%) и нарушение функции печени (65 случаев – 16,5%).

По данным Н.С. Филатовой и соавт., 2-летняя выживаемость больных с распространенным/рецидивирующим РШМ при назначении только лучевой терапии составила 29,7%, паллиативной химиотерапии – 33,3%, только симптоматической терапии – 3%.

Итак, данные литературы и международных клинических исследований свидетельствуют о том, что назначение комбинированной химиотерапии обеспечивает больший процент непосредственных результатов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не повышает безрецидивную и общую выживаемость больных с распространенными формами РШМ, т.е. проблема лечения больных с рецидивами РШМ далека от успешного решения. Поэтому основные усилия онкогинекологов в будущем должны быть сосредоточены на активном предотвращении рецидива и определении риска его возникновения при лечении первичных больных с РШМ. А усилия онкологов-химиотерапевтов должны быть направлены на виртуозный выбор правильной схемы химиотерапии распространенного РШМ с учетом индивидуальных особенностей пациентки, риска развития резистентности, наличия коморбидности и т.д. Таким образом, как и при любой другой патологии, на современном этапе развития онкологии обязательно должен иметь место индивидуализированный подход в лечении. «Ни один врач не знает такого лекарства для усталого тела и измученной души, как надежда» (С. Цвейг).

ВЫВОДЫ:

1. Считаю оправданным проведение паллиативной химиотерапии пациенткам с распространенным РШМ после индивидуального консультирования, оценки риска осложнений и токсических проявлений, тем самым следуя обязательному индивидуализированному подходу в лечении онкологических больных.
2. Считаю целесообразным добавление бевацизумаба к паллиативной химиотерапии пациенткам с распространенным РШМ, что приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных, а также обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациенток.
3. Главный принцип паллиативной помощи – от какого бы заболевания пациент ни страдал, каким бы тяжелым это заболевание ни было, какие средства ни были бы использованы для его лечения, всегда можно найти способ повысить качество жизни больного в оставшиеся дни. Возможность продлить жизнь пациента еще на несколько недель или месяцев, даже при условии развития токсических осложнений и наличии материальных затрат, стоит того. Жизнь человека намного дороже любых материальных ценностей. «Надежда, сопровождающая нас всю жизнь, не покидает нас даже в час смерти» (А. Поп).

Список литературы находится в редакции.
Напечатано по заказу ООО «Рош Украина»
ID 223

ПРЕСС-РЕЛИЗ

ИММУНОТЕРАПИЯ

FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов с распространенной формой уротелиального рака мочевого пузыря, ранее не получавших лечения

Атезолизумаб (Тецентрик®, Roche) стал первым препаратом в классе ингибиторов PD-L1, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения пациентов с распространенным раком мочевого пузыря. FDA предоставило атезолизумабу статус «прорыв в терапии» для приоритетного рассмотрения и ускоренного внедрения препарата в качестве терапии этого заболевания.

Иммунотерапия в настоящее время получила широкое признание как одно из ключевых направлений лечения онкологических заболеваний. Сегодня существуют такие направления иммунотерапии рака:

- противоопухолевые вакцины, способные вызвать иммунный ответ организма против антигенов опухолевых клеток;
- ингибирование сигнальных путей, избыточная активация которых приводит к подавлению активности иммунной системы при онкологических заболеваниях. На данный момент разработаны и активно изучаются ингибиторы PD-1, PD-L1 и CTLA-4;
- моноклональные антитела (МАТ), действие которых направлено на детерминированные мишени – онкогенные белки, отвечающие за ангиогенез, дифференцировку клеток, процессы апоптоза. Также МАТ могут действовать в качестве маркера для иммунной системы. Биспецифические МАТ способны соединяться одновременно с двумя онкопротеинами. Радионуклидные МАТ позволяют комбинировать возможности иммуно- и радиотерапии, обеспечивая снижение повреждения здоровых тканей и целенаправленное воздействие на опухоль. Кроме того, создаются конъюгаты МАТ с химиопрепаратами.

Персонализированная иммунотерапия уротелиального рака и дополняющая ее диагностика являются первым прорывом в лечении этого заболевания более чем за 30 лет. Уротелиальный рак, также известный как уротелиальная (папиллярная) карцинома, рак мочевыводящих путей или уротелиальный рак мочевого пузыря, развивается в мочевыводящих путях и поражает мочевой пузырь и близлежащие органы (почечную лоханку, мочеиспускательный канал, мочеточник). В США среди злокачественных новообразований заболевание находится на 4-м месте по распространенности и составляет 5% от всех новых диагностируемых случаев рака. Уротелиальный рак составляет 90% от всех карцином мочевого пузыря. Ежегодно в Украине диагностируется свыше 5500 новых случаев рака мочевого пузыря. 23% пациентов живут меньше 1 года после постановки диагноза. Мужчины страдают от уротелиального рака в три-четыре раза чаще, чем женщины.

В исследовании II фазы IMvigor 210 у 24% пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, ранее не получавших терапии, под воздействием атезолизумаба наблюдалось сокращение объема опухоли. У 7% пациентов был достигнут полный ответ (ПО), а 75% пациентов продолжали реагировать на лечение. **Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14,8 мес.**

Как отметил Ричард Паздур, доктор медицинских наук, глава подразделения гематологических и онкологических препаратов Центра по оценке и разработке лекарственных средств FDA, **атезолизумаб предоставляет пациентам новые возможности, основанные на прицельном воздействии на сигнальные пути PD-L1. Препараты, блокирующие взаимодействие PD-1/PD-L1, являются частью развивающегося направления терапии, основанного на взаимосвязи между иммунной системой организма и раковыми клетками.**

Атезолизумаб представляет собой препарат на основе моноклональных антител, специфичных к белку PD-L1 (лиганд-1 белка программируемой гибели клеток), который экспрессируется на клетках опухоли и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Связываясь с PD-L1, атезолизумаб предотвращает взаимодействие этого белка с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-лимфоцитов (этот сигнальный путь используется опухолевыми клетками для избегания иммунного надзора). **Таким образом, за счет ингибирования PD-L1 атезолизумаб активизирует Т-лимфоциты, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать злокачественные клетки.**

В ходе открытого мультицентрового несравнительного исследования II фазы IMvigor 210 оценивались безопасность и эффективность применения атезолизумаба у пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой независимо от уровня экспрессии PD-L1. В исследование приняли участие 310 пациентов, которые были разделены на две группы. В первую группу были включены пациенты, ранее не получавшие терапии, а также пациенты, не имевшие показаний к 1-й линии химиотерапии на основе цисплатина. Вторая группа включала пациентов с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе препарата платины (две и более линии терапии). Основным критерием эффективности в исследовании была частота общего ответа (ЧОО). Также оценивались продолжительность ответа, ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и безопасность лечения. Уровень экспрессии PD-L1 на клетках опухоли и иммунных клетках, проникающих в опухоль, оценивался при помощи иммуногистохимического теста VENTANA PD-L1 (SP142).

По результатам анализа обновленных данных, при медиане наблюдения 14,4 мес ЧОО в первой группе составляла 24%, причем ПО достигли 7% пациентов. У 75% на момент анализа ответ на терапию продолжался. Медиана ОВ составила 14,8 мес. Медиана продолжительности ответа на момент проведения анализа не была достигнута. Побочные эффекты наблюдались в общей сложности у 66% пациентов, из них у 15% пациентов – 3 и 4 класса, которые включали в себя колит, пневмонит, гепатит, повышение уровня ферментов печени – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, нарушение функции щитовидной железы, артралгию. Зарегистрирован один случай побочных эффектов 5 класса (сепсис). Иммуноопосредованные осложнения 3 и 4 класса развились у 6% пациентов.

Во второй группе были получены следующие результаты: ЧОО составила 16%, ПО достигнут у 7% пациентов. У 71% больных ответ на терапию продолжался на момент проведения анализа. Медиана наблюдения составила 17,5 мес, медиана ОВ – 7,9 мес. Медиана продолжительности ответа на терапию не была достигнута. Побочные эффекты, связанные с приемом атезолизумаба, наблюдались в 70% случаев, побочные эффекты 3 и 4 класса развились у 17% пациентов. В связи с развитием осложнений у 3% пациентов терапия была отменена, 31% пациентов были вынуждены временно прерывать терапию. Зарегистрировано три случая побочных эффектов 5 класса: кишечная непроходимость, сепсис и кровоизлияние в мозг.

Ввиду того что на фоне терапии атезолизумабом у 26% пациентов с выявленным средним или высоким уровнем экспрессии PD-L1 наблюдалось сокращение объема опухоли, FDA одобрило применение диагностического теста VENTANA PD-L1 (SP142). Данный иммуногистохимический тест позволяет определить уровень экспрессии PD-L1 пациентов с метастатическим уротелиальным раком на основе антитела SP142. Целью определения PD-L1 как биомаркера является выявление пациентов, у которых применение атезолизумаба будет эффективно в качестве монотерапии, а также пациентов, у которых лучше применить комбинированное лечение. **Возможность комбинирования атезолизумаба с различными химиотерапевтическими препаратами открывает новые горизонты в лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями независимо от имеющегося у них уровня экспрессии PD-L1.**

По обновленным рекомендациям NCCN guidelines version 2.2016, атезолизумаб включен в схему 2-й линии терапии местнораспространенного и метастатического рака мочевого пузыря.

www.jitc.biomedcentral.com, www.m.cancer.org, www.roche.com, www.ventana.com

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**