ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

№ 2 (53)
травень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія
Гематологія
Хіміотерапія

Подія

Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи

Читайте на сторінці 14

Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Імунотерапія при уротеліальній карциномі пізніх стадій

Читайте на сторінці 9

Доктор медичних наук

Анатолій Шудрак

Малоінвазивна хірургія сьогодні: завдання, проблеми та перспективи

Читайте на сторінці 17

Доктор медицинских наук, профессор

Алексей Ковалев

Персонифицированная иммунотерапия рака и биомаркеры иммунного ответа

Читайте на сторінці 37

Доктор медицинских наук, профессор

Ростислав Витовський

Случай необычного роста злокачественной опухоли левого предсердия

Читайте на сторінці 43

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

Roche

ІМУНОТЕРАПІЯ – **НОВА ЕРА В ОНКОЛОГІЇ[1] ТЕЦЕНТРИК®**

- **ПЕРШИЙ І ЄДИНИЙ** зареєстрований PDL-1 інгібітор в імунотерапії раку*[2]
- активує протипухлинну імунну відповідь[3]
- зменшує ріст пухлини[3]

Тецентрик®
Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
Діюча речовина: atezolizumab
Склад: 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу
Лікарська форма: концентрат для розчину для інфузій
Показання. Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини; спостерігається прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що включає препарати платини. 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.
Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилини кожні 3 тижні до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струмино або болюсно. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору щоразу. Препарат Тецентрик® є рідиною від безбарвного до злегка жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінений колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через крапельницю з чи без стерильним, апірогенним, з низьким рівнем зв'язування з білками вбудованим фільтром (розмір пор 0,2–0,22 мікрони). Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.
Приготування розчину. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору щоразу. Препарат Тецентрик® є рідиною від безбарвного до злегка жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінений колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. Підготуйте розчин для інфузій:наберіть 20 мл препарату Тецентрик® з флакона; розведіть в інфузійному пакеті із полівінілхлориду (PVC), поліетилену (PE) або поліолефіну (PO) об'ємом 250 мл, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій; препарат слід розводити лише 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій; змішайте розведений розчин шляхом обережного перевертання; не струшувати; утилізуйте використані або порожні флакони препарату Тецентрик®.

Препарат не містить консервантів. Розчин після приготування слід ввести негайно. Якщо розведений розчин препарату Тецентрик® не введений негайно, він може зберігатися: при кімнатній температурі протягом не більше 6 годин з часу його приготування. Це включає зберігання при кімнатній температурі розчину для інфузій в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину; або в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С протягом не більше 24 годин. Не заморожувати. Не струшувати.
Побічна дія. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) у пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик®, були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%).У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%).
Фармакологічні властивості. Атезолізумаб є неглікозильованим імуноглобуліном IgG1 каппа, який має розрахована молекулярну масу 145 кДа. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих 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.
Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.
Термін придатності - 2 роки.
Категорія відпуску: за рецептом.
Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату Тецентрик® міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01). Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

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

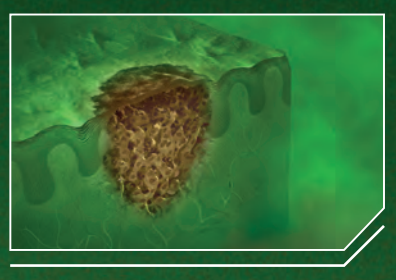
UA.TCN. 17.005

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

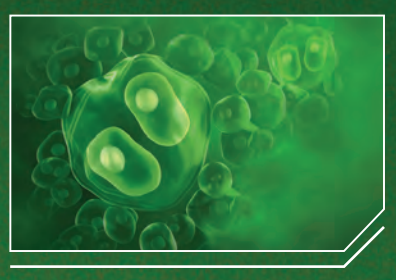
КІТРУДА®

НОВІ ПОКАЗИ – БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

- **І лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ**, з експресією PD-L1 ≥50%, при відсутності мутацій EGFR та/або ALK [8]
- **І лінія – в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ** [8] NEW
- **ІІ лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 ≥1%, після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK** [8]



- **І лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми** [8]



- **Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії** [8] NEW

- **Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини** [8] NEW

- **Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином** [8] NEW
- **Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини** [8] NEW

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilwort, N.J., U.S.A.
** НДРЛ – недрібноклітинний рак легень

Посилання: 1. Robert C., Schachter J., Long G.V. та інші дослідники для KEYNOTE-006. Пембролізумаб в порівнянні з іпілімумабом у пацієнтів з 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 пембролізумаб для пацієнтів зі стійкою до лікування та/або рецидивуючою класичною лімфомою Ходжкіна. Clin Oncol 35: 2125–2132. **8.** 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 11.05.2018 № 907.

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях.
Матеріал виготовлений: травень 2018. Матеріал придатний до: травень 2019.

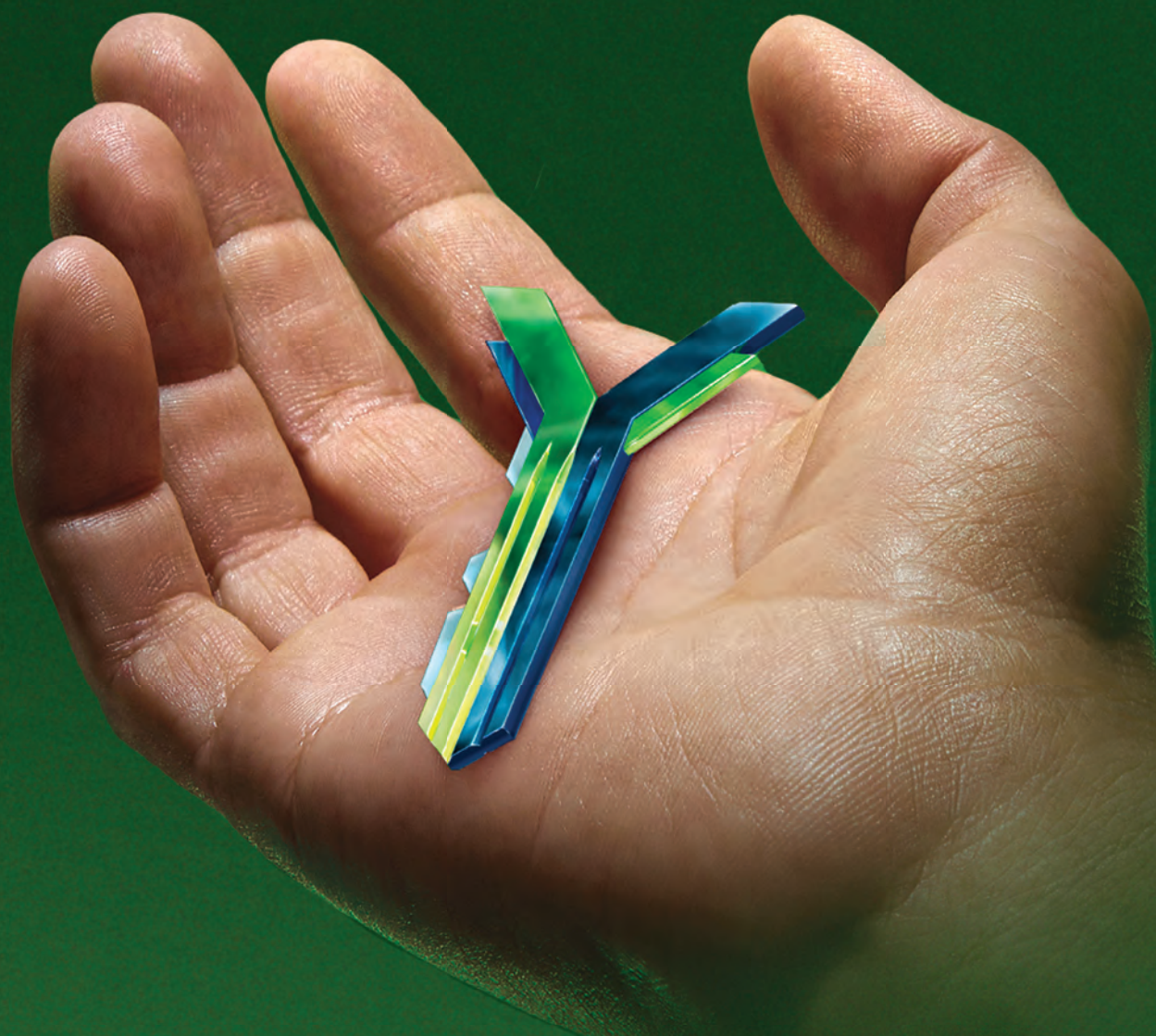
ONCO-1248001-0001

MSD
MSD Oncology

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 звертайтесь на http://medical-msd.com.
Авторські права © [2018] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

ІМУНООНКОЛОГІЯ
НОВІ ПОКАЗИ
КІТРУДА®

КІТРУДА®*
(пембролізумаб) 100 мг



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ[1-7]

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 ≥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 ≥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 неоад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини. **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 часлікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки пембролізумабу отримано на основі 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 меланомою, 741 пацієнтам із НДРЛ і 542 пацієнтам з уротеліальною карциномою, і у 3 нерандомізованих, відкритих дослідженнях (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087 і KEYNOTE-052) препарат Кітруда® застосовували 192 пацієнтам з плоскоклітинним раком голови та шиї, 210 пацієнтам з класичною лімфомою Ходжкіна і 370 пацієнтам з уротеліальною карциномою. 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.

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

ПРОРИВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ[‡2]

ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ[5,6]

ІБРАНС
палбоциклiб

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ[1]

✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років медіани ВБП у першій лінії терапії[3]**

✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює медіану ВБП у другій лінії терапії[4]**

мРМЗ - метастатичний рак молочної залози
HR - рецептор гормону
HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2
‡мається на увазі лікування ER+/HER2- мРМЗ
*мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій[1]
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-рилізингового 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 знудило 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) ≥1000/мм^3 і тромбоцитів ≥50000/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, тріснуті 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 (≥20 %) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоциклібу в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥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 надійні методи 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 вісцелярним захворюванням не досліджувались. 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, індинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, телапревіром, 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 звіробоєм 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, дабігатраном, 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 циклінзалежної кінази (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 розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарата 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

PP-IBR-UKR-006

Перша лінія терапії метастатичного раку нирки

19 квітня в рамках науково-практичної конференції «Від урології до онкоурології: досягнення і перспективи» провідний науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко розповів про можливості першої лінії терапії пацієнтів з метастатичним раком нирки. У доповіді були представлені результати основних досліджень, сучасні рекомендації щодо першої лінії терапії пацієнтів з метастатичним нирковоклітинним раком (мНКР), а також перспективні напрями лікування таких пацієнтів.

Доповідач зазначив, що, згідно з даними Globocan за 2012 р., у світі налічувалося близько 337 000 хворих на нирковоклітинний рак (НКР), з них померло 143 000, тобто 40% від усіх хворих. При цьому метастатична форма захворювання діагностувалася у 30% випадків, і у 30% випадків у хворих на неметастатичний рак після нефректомії захворювання прогресувало. За даними Європейського канцер-реєстру за 2018 р., НКР залишається найбільш агресивною пухлиною серед усіх онкологічних патологій. Смертність від НКР, за даними Американської онкологічної асоціації (AUA) за 2018 р., становила 22,9%. Навіть на стадії T1 імовірність розвитку метастазів може досягати 17%, однорічна виживаність при мНКР становить 36% (S. Patli et al., 2012), а 5-річна – всього 12% (National Cancer Institute, 2017).

Основними проблемами в лікуванні мНКР є рефрактерність до хіміо- та променевої терапії, а також мінімальна відповідь на лікування цитокінами. До появи таргетних препаратів медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 13-18 міс, в еру таргетної терапії вона зросла у 1,5-2 рази, а з появою нових препаратів цієї групи може сягнути 43 міс при гарному прогнозі (D.Y. Heng et al., 2013). Одним із перспективних напрямів є поєднання таргетної та імунотерапії, наразі очікуються результати досліджень.

О.А. Войленко зауважив, що у 2017 р. відбулися досить значні зміни в стандартах лікування першої лінії таргетної терапії мНКР. На жаль, лікування цитокінами приводить до стабілізації хвороби лише в незначної кількості пацієнтів. Водночас призначення таргетних препаратів дає обнадійливі й перспективні результати в пацієнтів з мНКР. Циторедуктивна нефректомія, яка сама по собі підвищує медіану виживаності пацієнтів до проведення системної терапії, загалом рекомендована пацієнтам з потенційно операбельною первинною пухлиною. Найбільш ефективним є проведення циторедуктивної нефректомії перед системною терапією у хворих з легеневими метастазами, сприятливим прогнозом та задовільним функціональним статусом.

Таргетна терапія із застосуванням інгібіторів тирозинкінази та анти-VEGF-антитіл широко застосовується в першій та другій лініях терапії. Наразі Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США схвалило 9 таких препаратів для лікування пацієнтів з поширеним НКР: кабозантиніб, сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб, акситиніб, темсиролімус, еверолімус, бевацизумаб у комбінації з інтерфероном (ІФН) та алдеслейкін.

Важливу роль у виборі таргетної терапії відіграють гістологічний тип пухлини та стратифікація хворих на групи ризику. Гістологічний тип нирковоклітинної карциноми встановлюється після видалення пухлини або проведення біопсії. З часу розробки критеріїв Motzer (MSKCC) в еру цитокінів Міжнародним консорціумом щодо метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC) розроблено модель прогностичних факторів виживаності, яка сприяє більш точному прогнозу пацієнтів з мНКР, що отримують лікування в еру таргетної терапії. Чотири з п'яти несприятливих прогностичних факторів раніше визначалися у MSKCC як незалежні предиктори меншої виживаності: рівень гемоглобіну менше нижньої межі норми, рівень коригованого кальцію сироватки крові перевищує верхню межу норми, статус за шкалою Карновського <80%, час від установлення діагнозу до початку терапії <1 року. Додаткові несприятливі прогностичні фактори, підтверджені в цій моделі, – абсолютне число нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми. Пацієнтів, у яких немає жодного з перерахованих вище факторів, відносять до сприятливої за ризиком групи, хворих з 1-2 факторами – до групи проміжного ризику, з 3 і більше факторами – до групи несприятливого прогнозу. З урахуванням цього визначається подальша тактика таргетної терапії мНКР.

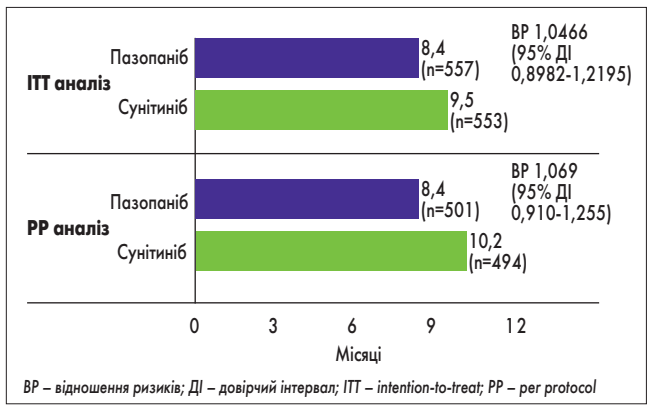
У першій лінії при світлоклітинному мНКР може застосовуватись сунітиніб, який також ефективний у пацієнтів з несприятливим прогнозом. Сунітиніб – це пероральний мультикіназний інгібітор, орієнтований на декілька рецепторних тирозинкіназ, включаючи PDGFR-α і β, рецептори VEGF (VEGFR-1, 2 і 3), c-Kit, FMS-подібну тирозинкіназу (FLT-3), рецептори фактора колонієутворення (CSF-1R) та рецептор нейротрофічного фактора (RET). За даними доклінічних досліджень, протипухлинна активність сунітинібу зумовлена пригніченням ангіогенезу і клітинної проліферації.

Для подальшої оцінки ефективності препарату в раніше нелікованих хворих з мНКР було проведено міжнародне рандомізоване клінічне дослідження III фази. У ньому взяли участь 750 пацієнтів зі світлоклітинним мНКР, які отримували сунітиніб (n=375) або ІФН-α (n=375). У дослідження були включені хворі з високим функціональним статусом і вимірюваною пухлиною, які раніше не отримували системного лікування. Основним досліджуваним показником була тривалість життя без прогресування, додатково оцінювалися частота об'єктивної відповіді, ЗВ, частота відповіді і безпечність терапії. Групи були добре збалансовані, середній вік хворих становив 60 років, 90% хворих перенесли нефректомію. Приблизно 90% пацієнтів були віднесені до групи низького або проміжного ризику за критеріями MSKCC. Використання препарату в першій лінії монотерапії сприяло більш тривалому періоду безрецидивної виживаності порівняно із застосуванням ІФН-α, медіана тривалості життя без прогресування становила 11 і 5 міс відповідно.

Частота об'єктивної відповіді при лікуванні сунітинібом і ІФН-α була відповідно 31 і 6%. У хворих, які отримували сунітиніб, ЗВ була вищою (26,4 і 21,81 міс). Сунітиніб безпечний і ефективний у хворих з метастазами в головному мозку, несвітлоклітинним раком і низьким функціональним статусом (R.J. Motzer et al., 2007).

Згідно з настановами Європейської асоціації урологів (EAU) та Національної онкологічної мережі США (NCCN) за 2017 р., на підставі результатів досліджень і сприятливого профілю безпеки сунітиніб рекомендований в першій лінії терапії пацієнтів з рецидивом або неоперабельним, переважно світлоклітинним НКР IV стадії (категорія 1).

За результатами дослідження COMPARZ, сунітиніб та пазопаніб мають подібну ефективність. Серед 1110 хворих зі світлоклітинним мНКР пацієнти, які отримували пазопаніб, досягли медіани ВБП 8,4 міс порівняно з 9,5 міс на тлі терапії сунітинібом (відносний ризик 1,047; рис.). Прийом пазопанібу був пов'язаний з меншою вираженістю таких побічних явищ, як астенізація, долонно-підошовний синдром, зміна смаку та тромбоцитопенія. Але це може бути пов'язано з тим, що дослідники COMPARZ не врахували інтермітивний режим прийому сунітинібу й оцінювали його ефективність та безпеку в найбільш несприятливий час, що може поставити під сумнів окремі результати цього дослідження. Водночас пазопаніб був пов'язаний з більш вираженим підвищенням рівня трансаміназ. Також був проведений підгруповий аналіз залежно від групи ризику. У пацієнтів зі сприятливим прогнозом медіана ЗВ становила 42,5 і 43,6 міс для пазопанібу і сунітинібу відповідно. У пацієнтів з проміжним ризиком медіана ЗВ була 26,1 і 26,9 міс, а у групі несприятливого прогнозу – 9,9 і 7,7 міс для пазопанібу та сунітинібу відповідно. Таким чином, за непереносимості сунітинібу препаратом першої лінії є пазопаніб, який може призначатися в групах сприятливого прогнозу і проміжного ризику (R.J. Motzer et al., 2013).



ВР – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ITT – intention-to-treat; PP – per protocol

Рис. Медіана ВПБ згідно з даними незалежного наглядового комітету (IRC) в дослідженні COMPARZ

У квітні 2018 р. отримано результати дослідження III фази CheckMate 214, в якому ніволумаб в комбінації з іпілімумабом порівнювали із сунітинібом у першій лінії терапії. У дослідження було включено 1096 пацієнтів, з них 23% мали гарний прогноз, інші – проміжний та поганий. Дослідники не виявили достовірної різниці між препаратами в загальній когорті пацієнтів. У пацієнтів з нелікованим раніше поширеним НКР з проміжним та поганим прогнозом ЗВ та частота об'єктивної відповіді були вищими при застосуванні комбінації ніволумабу та іпілімумабу. Водночас у пацієнтів літнього віку не було виявлено статистично значимої різниці в цих показниках при застосуванні комбінованої імунотерапії. Що стосується побічних проявів, їх було менше в пацієнтів, які отримували імунотерапію, але 1,5% з них померли внаслідок імуноопосередкованих ускладнень, тому автори рекомендують проходити таке лікування лише в спеціалізованих центрах під наглядом мультидисциплінарної команди (R.J. Motzer et al., 2018).

За несприятливого прогнозу як перша лінія можуть застосовуватися бевацизумаб спільно з ІФН-α або темсиролімус.

У грудні 2017 р. отримано результати плацебо-контрольованого дослідження III фази, в якому вивчалась ефективність пазопанібу (800 мг, 75% пацієнтів потребували зниження дози до 600 мг) після нефректомії в пацієнтів з локальним або локальнопоширеним НКР. Первинний аналіз показника виживаності без прогресування не виявив переваг пазопанібу над плацебо.

Перспективи ад'ювантної терапії такими препаратами, як сорафеніб, акситиніб, пазопаніб тощо, наразі вивчаються в багатьох дослідженнях.

Таким чином, ера таргетної терапії дозволила досягти нових висот у боротьбі з мНКР. У першій лінії терапії пацієнтів зі сприятливим прогнозом, згідно з критеріями IMDC, рекомендовано застосування сунітинібу або пазопанібу, у пацієнтів з проміжним та поганим прогнозом – сунітинібу, пазопанібу, іпілімумабу в комбінації з ніволумабом, або кабозантинібу (EAU, 2017). Подальші розробки, спрямовані на подолання механізмів резистентності, дозволять поліпшити ЗВ пацієнтів. Вивчення нових агентів, спрямованих на ланку імунної відповіді, а також їх комбінацій, персоналізований підбір препаратів на підставі вивчення антигенного статусу пухлини дозволять поліпшити показники виживаності пацієнтів з мНКР.

Продовження на стор. 7.

Підготувала ***Катерина Марушко***

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

АДЦЕТРИС:
дій СЬОГОДНІ заради ЗАВТРА

дослідження
AETHERA[1]

CD30-ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, що наближає ваші очікування від лікування пацієнтів з ЛХ, пацієнтів з високим ризиком рецидиву або прогресування захворювання після АТСГК та пацієнтів із системною анапластичною крупноклітинною лімфомою[2]

Адцетрис
брентуксимаб ведотин

ЛХ — лімфома Ходжкіна. **АТСГК —** аутологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин.

1. Craig H Moskowitz et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2015; 385: 1853-62.

2. Мається на увазі терапія за показаннями, згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Адцетрис: Лікування дорослих пацієнтів із рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ):
- після аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядаються як лікувальна опція.

Лікування дорослих пацієнтів із CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин.
Лікування дорослих пацієнтів із рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою.

Діюча речовина: 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C12. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ): після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапій, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів із CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції:** дуже часто та часто спостерігалися: інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, сепсис/септичний шок, оперізувальний лишай, пневмонія, простий герпес, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, демієлінізуюча полінейропатія, кашель, диспное, діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, облисіння, свербіж, висипання, міалгія, артралгія, біль у спині, підвищена втомлюваність, озноб, пропасниця, реакції на інфузії, зниження маси тіла. ***Фармакологічні властивості.*** *Механізм дії.* Брентуксимаб ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2–8 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **РП МОЗ України № UA/13286/01/01** від 21.10.2013. **Виробники.** Такеда Італія С.П.А., Італія/Takeda Italia S.P.A., Italy, Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або подати скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

Takeda ONCOLOGY

UA/ADC/0617/0021

ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Особенности ведения пациентов с анемией и дефицитом железа на фоне онкологической патологии
Рекомендации Европейского общества клинических онкологов 2018 года . . . 28-30

ОНКОЛОГІЯ

Дискусія щодо доступності лікування: партнерство відкриває нові можливості для розширення доступу пацієнтів до ефективного інноваційного лікування . . . 8

Імунотерапія при уротеліальній карциномі пізніх стадій
Я.В. Шпарик . . . 9

Новітні методи діагностики злоякісних пухлин та їх значимість для вибору терапевтичних опцій
Н.М. Храновська, О.О. Ковальов, О.В. Григорук та ін. . . . 11-12

Імунотерапія меланоми: що нового?
За матеріалами конгресу Американського товариства клінічної онкології (ASCO), 1-4 червня 2018 р., м. Чикаго, США . . . 13

Малоінвазивна хірургія сьогодні: завдання, проблеми та перспективи
А.А. Шудрак . . . 17

Рибоцикліб у лікуванні HR+ HER2-негативного раку грудної залози у жінок у постменопаузі . . . 20-21

Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/K . . . 23-24

Об'єднуючись у пошуках ранньої діагностики раку шлунка – рятуємо життя
М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун . . . 26

Бібліотека онколога . . . 27

Противогрибковая терапия у детей с онкогематологической патологией . . . 33-34

Пембролізумаб в ад'ювантній терапії меланоми III стадії . . . 35

Пембролізумаб (Кітруда®) у першій лінії терапії раку легені: успішні результати дослідження KEYNOTE-042 . . . 36

Персонифицированная иммунотерапия рака и биомаркеры иммунного ответа
А.А. Ковалев . . . 37-39

Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update
Нові дані щодо діагностики та лікування від експертів-практиків
О.М. Сулаєва, Д.О. Шапочка, О.О. Селезньов та ін. . . . 40-42

Кабометікс® (кабозантиніб) отримав схвалення CHMP як препарат першої лінії терапії дорослих пацієнтів з нирковоклітинною карциномою пізніх стадій . . . 42

Случай необычного роста злокачественной опухоли левого предсердия
Р.М. Витовский, В.В. Исаенко, А.А. Пищурин и др. . . . 43

Гепатоцеллюлярная карцинома: что можно сделать сегодня для ее ранней диагностики?
М.Б. Щербинина, М.В. Патратий . . . 44-46

Нове дослідження поставило під сумнів доказовість і неупередженість настанов NCCN . . . 47

Молекулярне профілювання для прийняття клінічного рішення при лікуванні раку на пізній стадії: клінічна оцінка
J. Capdevila, F. Rojo, A. Gonzalez-Martin та ін. . . . 52-54

ОНКОХІРУРГІЯ

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника
П.П. Зиныч, А.В. Омельчук, А.В. Печиборщ и др. . . . 48-49

ГЕМАТОЛОГІЯ

Всесвітній день гемофілії в Україні: право на доступне лікування
Н. Астафорова-Яценко, К. Вільчевська, С. Клименко . . . 31

ОНКОУРОЛОГІЯ

Перша лінія терапії метастатичного раку нирки
О.А. Войленко . . . 5

Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи
Е.О. Стаховський, М. Пікуль, О. А. Войленко та ін. . . . 14-15

Метастатичний нирковоклітинний рак: особливості другої лінії терапії
О.Е. Стаховський . . . 16

EAU-2018: в фокусе – онкоурология . . . 18-19

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Инновационные технологии в борьбе с курением: чему нас учит международный опыт
Е.А. Кваша, О.В. Срибная . . . 50-51

ЮВІЛЕЙ

Ярослав Шпарик – лікар, науковець, інтелектуал
До 60-річчя з дня народження . . . 25

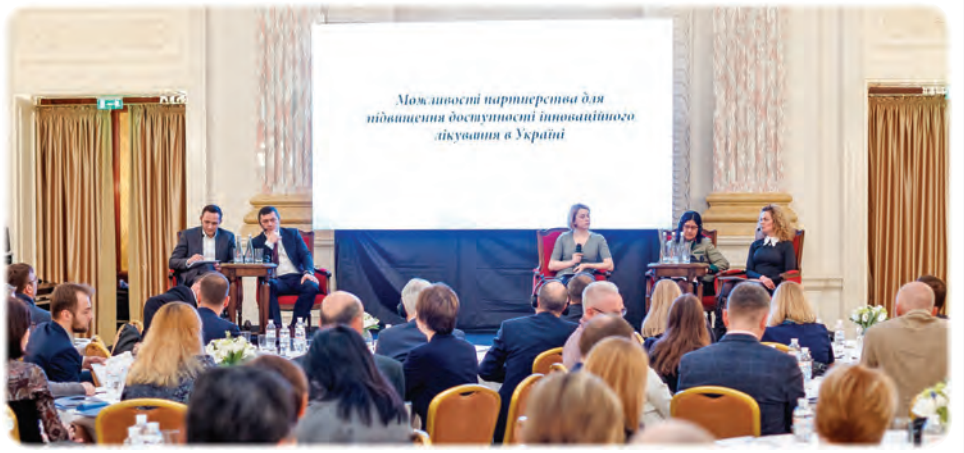
ПРЕС-РЕЛІЗ

Дискусія щодо доступності лікування: партнерство відкриває нові можливості для розширення доступу пацієнтів до ефективного інноваційного лікування

22 березня 2018 року в м. Києві відбулася панельна дискусія щодо забезпечення доступності ефективного інноваційного лікування для українських пацієнтів. В обговоренні проблеми, яке ініціювала компанія «Рош Україна» за підтримки посольства Швейцарії, взяли участь: народний депутат України, член профільного комітету Верховної Ради Костянтин Яриніч, перший заступник голови КМДА Микола Поворозник, керівник напряму громадської політики у Східній Європі компанії Hoffmann-La Roche доктор Шарбані Чакраборті та голова громадської спілки «Орфанні захворювання України» Тетяна Кулеша.

Тема дискусії привернула велику увагу лікарів, міжнародних і громадських організацій з різних регіонів України. Загалом в обговоренні проблеми взяли участь близько 100 осіб, які дійшли висновку, що, незважаючи на складну економічну ситуацію, Україна має можливість забезпечити пацієнтів доступним та ефективним лікуванням. Для цього необхідно зняти низку обмежень на законодавчому рівні та розвивати партнерство між державою, організаціями пацієнтів, лікарями та виробниками лікарських препаратів.

«Головним стримувальним фактором, який не дозволяє нам активно впроваджувати інноваційні підходи, зокрема у галузі охорони здоров'я, є економічна ситуація. Гроші в Україні є, але вони поки що не в медицині», – вважає народний депутат України, член комітету ВР з питань охорони здоров'я Костянтин Яриніч. Він зауважив, що парламент вже ухвалив закон, згідно з яким на охорону здоров'я має бути спрямовано не менше 5% ВВП. «Це, звичайно, не вирішує всіх наявних проблем, але встановлює більш чіткі межі та правила. У цьому напрямку ми маємо рухатися для розвитку державно-приватного партнерства», – додав він.



У свою чергу, генеральний директор компанії «Рош Україна» Деян Нешич запевнив, що фармацевтичні компанії готові співпрацювати з державою для пошуку шляхів вирішення проблеми забезпечення доступності ефективного лікування для українських пацієнтів. «В Україні у нас є спеціальні програми підтримки пацієнтів. Протягом останніх 3 років компанія «Рош» інвестувала у ці програми до 167 млн грн., насамперед для лікування онкологічних захворювань», – розповів генеральний директор «Рош Україна». Він також додав, що компанія готова використовувати різні підходи для зменшення вартості лікування. «Діалог, який розпочався сьогодні, буде продовжений із залученням нових учасників з боку держави. У результаті ми разом зможемо забезпечити українцям більш широкий доступ до новітніх розробок для лікування складних захворювань», – переконаний Деян Нешич.

Перший заступник голови Київської міської державної адміністрації Микола Поворозник відзначив ефективність спільних із «Рош Україна» проектів щодо підвищення рівня доступності інноваційного лікування для киян. «Однак цю проблему не можна вирішити на рівні міста чи регіону. Для цього необхідна участь держави, і ми зі свого боку готові ділитися досвідом такої співпраці», – запевнив Микола Поворозник.

Голова ГО «Орфанні захворювання України» Тетяна Кулеша додала, що, незважаючи на активну позицію організацій пацієнтів, далеко не завжди вдається домогтися необхідного фінансування. Вона наголосила, що від ефективної взаємодії між органами влади, громадськими організаціями та фармацевтичними компаніями залежить життя пацієнтів. «За останні роки ситуація, безумовно, змінилася на краще. Однак рівень забезпечення препаратами пацієнтів, особливо з рідкісними та складними захворюваннями, і надалі залишається вкрай низьким», – вважає Тетяна Кулеша.

Дискусія поклала початок обговорення шляхів підвищення доступності інноваційного лікування для українців. Оскільки розв'язання цієї проблеми вимагає ухвалення рішень на державному рівні, учасники дискусії сподіваються продовжити обговорення та пошук шляхів забезпечення пацієнтів ефективним інноваційним лікуванням на майданчику Міністерства охорони здоров'я за участю Міністерства економічного розвитку і торгівлі, Міністерства фінансів та експертів Світового банку.

http://www.roche.ua

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 Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, 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 Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.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»
+ Спеціальний випуск «Сучасна онкологія»*
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Наталія 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) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження ..**(044) 364-40-28**
Газета віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

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

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

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

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

*Спеціальні випуски та додатки можуть розповсюджуватись окремо від газети.

Імунотерапія при уротеліальній карциномі пізніх стадій

Уротеліальна карцинома є онкологічним захворюванням, яке дуже важко піддається лікуванню. Донедавна пацієнти з протипоказаннями до застосування цисплатину або ті, в яких хвороба прогресувала після першої лінії хіміотерапії, практично не мали ефективних опцій для подальшого лікування. Справжньою революцією у веденні таких хворих стало впровадження імунотерапевтичних протипухлинних препаратів – інгібіторів контрольних точок. На актуальні питання стосовно імунотерапії при уротеліальній карциномі пізніх стадій відповів завідувач відділення хіміотерапії КЗ ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

Я.В. Шпарик

? Які епідеміологічні тенденції характерні для уротеліальної карциноми?

– Сьогодні уротеліальна карцинома посідає 7-ме місце серед найпоширеніших злоякісних новоутворень у чоловіків і 17-те місце – у жінок. Протягом двох останніх десятиліть у розвинених країнах спостерігається зростання захворюваності на уротеліальну карциному та водночас зниження смертності, натомість у країнах Східної Європи обидва ці показники збільшуються.

Головним і беззаперечним фактором ризику є куріння. Воно асоціюється приблизно з половиною випадків уротеліальної карциноми в чоловіків та третиною випадків у жінок. Між тривалістю куріння, пачко-роками та ризиком розвитку раку сечового міхура (РСМ; переважна локалізація уротеліальної карциноми) існує майже лінійна кореляція. Іншими важливими факторами ризику є деякі хімічні канцерогени: продукти переробки нафти, агрохімікати й анілінові барвники (13% пацієнтів), а також генетична схильність та ожиріння. Нещодавно з'явилися цікаві дані, які свідчать, що ризик розвитку РСМ знижується при підвищеному вживанні рідини.

? Яке системне лікування застосовували при уротеліальній карциномі пізніх стадій до появи сучасних імунотерапевтичних препаратів?

– З 1970-х років як системне лікування місцевопоширених і метастатичних форм уротеліальної карциноми призначали хіміотерапію (ХТ) на основі цисплатину, зокрема схему MVAC (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин). Пізніше в схеми ХТ включено паклітаксел, гемцитабін і вінфлунін.

Неоад'юванта ХТ може покращувати виживаність пацієнтів після цистектомії. Наприклад, у дослідженні Grossman і співавт. (2003) у пацієнтів з РСМ T2-T4a, яким проводили радикальну цистектомію, загальна виживаність при застосуванні неоад'ювантної терапії подовжувалася з 46 до 77 міс. Метааналіз 11 досліджень за участі 3005 пацієнтів показав, що неоад'ювантна ХТ на основі препаратів платини на 14% збільшує 5-річну виживаність пацієнтів з РСМ пізніх стадій.

Однак близько 50% пацієнтів мають протипоказання до призначення цисплатину, як-от швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв, зниження слуху, периферична полінейропатія ≥2 ступеня, тяжка серцева недостатність або соматичний статус за шкалою ECOG ≥2. У таких хворих замість цисплатину може застосовуватися карбоплатин, проте він є менш дієвим.

Загалом результати цитотоксичного лікування при поширених уротеліальних пухлинах залишаються незадовільними. Крім того, старечий вік, поганий соматичний статус і наявність тяжких супутніх захворювань нерідко істотно ускладнюють або унеможливлюють проведення ХТ через розвиток тяжкої токсичності.

? Чому при уротеліальній карциномі імунотерапія може бути ефективною?

– Уротеліальна карцинома характеризується високим мутаційним навантаженням, що свідчить про виражену імуногенність пухлини. Вище мутаційне навантаження мають лише меланома та деякі типи раку легені. Уротеліальній карциномі також властива висока експресія PD-L1, яка прямо корелює зі стадією захворювання і ступенем диференціювання пухлини. Білок PD-1 – це мембранний рецептор, що відіграє важливу роль у зниженні активності імунної системи й індукуванні аутотолерантності шляхом пригнічення запальної активності Т-лімфоцитів. При зв'язуванні PD-1 з лігандом PD-L1 відзначається зменшення протипухлинної відповіді, натомість медикаментозна блокада PD-1 або PD-L1 сприяє відновленню цієї відповіді. Ці факти обґрунтовують потенційну ефективність анти-PD-1/PD-L1 інгібіторів контрольних точок при поширеному уротеліальному раку.

На сьогодні розроблені моноклональні антитіла проти PD-1 (ніволумаб і пембролізумаб), а також моноклональні антитіла проти PD-L1 (атезолізумаб, дурвалумаб і авелумаб). У першій лінії терапії уротеліального раку (якщо не можна призначати ХТ препаратами платини) застосовують атезолізумаб і пембролізумаб.

Іншим класом інгібіторів контрольних точок, ефективність застосування яких вивчається при уротеліальній карциномі, є моноклональні антитіла проти CTLA-4, наприклад іпілімумаб. CTLA-4 (асоційований із цитотоксичними Т-лімфоцитами антиген 4) – це білковий рецептор, який експресується лише на Т-лімфоцитах. CTLA-4 гальмують ранню активацію Т-лімфоцитів і, відповідно, силу імунної відповіді. Інгібітори CTLA-4 показали ефективність при пухлинах багатьох локалізацій, зокрема при РСМ.

? Які результати продемонструвала імунотерапія при поширеному уротеліальному раку в пацієнтів з протипоказаннями до ХТ на основі цисплатину?

– Уведення пембролізумабу в першій лінії терапії при поширеній уротеліальній карциномі вивчали у дослідженні II фази KEYNOTE-052. Об'єктивна відповідь на лікування була зареєстрована у 89 (24%) з 370 пацієнтів, при цьому гіперекспресія PD-L1 (>10%) асоціювалася з підвищенням частоти об'єктивної відповіді. Ефективність терапії пембролізумабом також залежала від локалізації метастатичних вогнищ: при ураженні лише лімфатичних вузлів частота відповіді становила 47%, при вісцеральних метастазах – 23%.

У дослідженні IMvigor210 атезолізумаб, що призначався в першій лінії терапії в подібній популяції пацієнтів, забезпечив об'єктивну відповідь у 23%, повну відповідь – у 9% хворих. При медіані спостереження 17,2 міс медіана тривалості відповіді не була досягнута.

Отже, імунотерапія пембролізумабом або атезолізумабом є варіантом першої лінії терапії для пацієнтів, які не можуть отримувати цисплатин. Наразі тривають дослідження, в яких пембролізумаб та атезолізумаб у першій лінії терапії вивчаються в комбінації з ХТ або таргетною терапією.

? Які можливості імунотерапії у хворих на уротеліальну карциному пізніх стадій з прогресуванням після ХТ?

– У дослідженні KEYNOTE-045 порівнювали ефективність пембролізумабу і традиційної ХТ як другої лінії системної терапії у пацієнтів з уротеліальною карциномою пізніх стадій. При спостереженні в середньому 18,5 міс пембролізумаб подовжував загальну виживаність порівняно з ХТ незалежно від експресії PD-L1. Медіана загальної виживаності в групах пембролізумабу становила 10,3 і 7,4 міс, 18-місячна загальна виживаність – 36,1 і 20,5% відповідно. Виживаність без прогресування достовірно не відрізнялась (медіана – 2,1 міс vs 3,3 міс, 12-місячна – 16,8% vs 6,2%; p=0,32).

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

Таким чином, у пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, в яких захворювання прогресувало на тлі або після завершення ХТ на основі препарату платини, анти-PD-1/PD-L1 препарати здатні подовжувати загальну виживаність і виживаність без прогресування, а також підвищувати частоту та тривалість відповіді.

? Який профіль безпеки має імунотерапія в пацієнтів з уротеліальною карциномою?

– Загалом імунотерапевтичні препарати мають кращий профіль безпеки порівняно з цитотоксичною ХТ. Якщо порівнювати імунотерапевтичні агенти, що застосовуються при уротеліальній карциномі, то найтоксичнішими є інгібітори CTLA-4, які можуть викликати тяжкі й потенційно фатальні імунологічні ефекти внаслідок активації та проліферації Т-лімфоцитів. Атезолізумаб (блокатор PD-L1) має менший потенціал індукування небажаних імунних реакцій порівняно з пембролізумабом (блокатором PD-1), оскільки не пригнічує інший ліганд PD-1 (PD-L2).

У дослідженнях II і III фази основними побічними ефектами, асоційованими з прийомом пембролізумабу та атезолімабу, були втома, гастроінтестинальні розлади, висип і свербіж; ці ефекти зазвичай є нетяжкими і легко контролюються. Крім того, на відміну від ХТ при застосуванні анти-PD-1/PD-L1 препаратів випадки смерті, пов'язані з лікуванням, спостерігаються дуже рідко.

? Які ще важливі моменти слід враховувати, призначаючи імунотерапію пацієнтам з уротеліальною карциномою?

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

У дослідженнях, у яких порівнювали імунотерапію та ХТ, криві виживаності починали розходись через 6-12 міс, і з часом різниця на користь імунотерапії зростала. Це свідчить про доцільність підтримувального лікування імунотерапевтичними препаратами у разі збереження клінічної користі. Остання може проявлятися покращенням загального самопочуття і якості життя пацієнтів навіть за радіологічного прогресування. Важливо, що в разі припинення імунотерапії її позитивні ефекти зберігаються, на відміну від традиційної ХТ.

Хоча експресія PD-L1 корелює зі стадією та ступенем диференціювання уротеліальної карциноми, вона не впливає на частоту об'єктивної відповіді та виживаність. Отже, призначення анти-PD-1/PD-L1 препаратів не потребує визначення PD-L1.

Висока ефективність пембролізумабу й атезолізумабу в поєднанні з хорошою переносимістю дозволила здійснювати тривале лікування пацієнтів з місцевопоширеною та метастатичною уротеліальною карциномою, які мають протипоказання до застосування препаратів платини, а також пацієнтів, у яких захворювання прогресувало після платиновмісної ХТ. Обидва препарати увійшли до стандартів лікування цієї тяжкої категорії хворих поряд зі схемами терапії на основі карбоплатину. Дослідження, що тривають, допоможуть визначити можливості різних комбінацій, оптимальні послідовність і тривалість лікування анти-PD-1/PD-L1 препаратами при уротеліальній карциномі. Перспективними для вивчення напрямами є також застосування імунотерапії на більш ранніх стадіях захворювання, в ад'ювантній та неоад'ювантній терапії, подолання резистентності та пошук альтернативних предикторних біомаркерів.

Підготувала ***Наталія Терещенко***

FOUNDATION MEDICINE

Определение молекулярного профиля опухоли на основе технологии секвенирования нового поколения[1]

Каждая опухоль уникальна

1. FoundationOne Technical Information and Test Overview. Available at: https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/ foundation-one (Accessed March 2018).

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Для размещения в специализованных изданиях, предназначенных для медицинских учереждений или специалистов в области здравоохранения.
Запрос медицинской информации о продуктах ООО «Рош Украина» вы можете отправить на электронный адрес: ukraine.medinfo@roche.com.

ООО «Рош Украина», г. Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33;
тел.: +380 44 354 30 40, факс: +380 44 354 30 41.
ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua

UA/NONP/1805/0006

Roche

Новітні методи діагностики злоякісних пухлин та їх значимість для вибору терапевтичних опцій

Персоналізована онкологія має величезний потенціал зробити лікування раку більш ефективним і безпечним та водночас менш витратним. Напевне, для того, щоб повністю його реалізувати, потрібен час, але вже сьогодні принцип «одні ліки – для всіх» відходить у минуле, оскільки для багатьох типів пухлин розроблено типові препарати, а для пухлин, які несуть певні мутації, існують дуже точні діагностичні тести та інноваційні методики підбору таргетної терапії. Актуальні аспекти новітніх методів діагностики злоякісних пухлин обговорювали на науково-практичному семінарі, який відбувся 12 квітня у Національному інституті раку (м. Київ).

Завідувач науково-дослідної лабораторії експериментальної онкології Національного інституту раку, доктор медичних наук Наталія Миколаївна Крановська розповіла про методи молекулярної діагностики, їх особливості та відмінності, значимість для лікування та прогнозу захворювання.

– У сучасному розумінні рак – це хвороба, яка виникає внаслідок накопичення множинних мутацій у геномі клітини. Ці мутації призводять до активації протоонкогенів (Ras, Raf, myc, Akt, neu, c-abl, bcl-2 та ін.) та пригнічення генів-супресорів пухлинного росту (*p53, PTEN, pRb, APC* та ін.).

У 2000 р. Hanan та Weinberg визначили 6 основних біологічних ознак злоякісних новоутворень: автономність сигналів росту, ухиляння від гальмівних сигналів, пригнічення апоптозу, нелімітований потенціал реплікації, аномальний ангіогенез, здатність до інвазії та метастазування.

Мутація гена змінює структуру та функції білка, що призводить до постійної активації відповідного сигнального шляху. Ріст пухлини забезпечують, зокрема, сигнальні шляхи Wnt, Notch, TGFβ, FGF, NFκB, PI3K, рецепторів ER та AR та ін.

Мутації, що спричиняють розвиток раку, поділяють на 2 типи. Драйверні мутації виникають на початкових стадіях канцерогенезу, у них залучені гени, які кодують синтез протеїнів, необхідних для росту і виживання ракової клітини. Ці мутації є ініціаторами малігнізації та відіграють роль своєрідного біологічного «вимикача»: вони закріплюють онкогенний фенотип клітини, виключаючи її з процесів біологічної регуляції.

Драйверні мутації можна розглядати як надійні біомаркери для відбору пацієнтів – кандидатів для призначення таргетної терапії. Крім того, драйверна мутація – це ідеальна мішень для таргетних препаратів, оскільки виживання ракової клітини безпосередньо залежить від її активності – вона «вимикає» інші механізми біологічної регуляції. Таким чином, драйверна мутація, що забезпечує виживання ракової клітини, водночас є її ахіллесовою п'ятою.

У ракових клітинах ідентифіковано також низку інших мутацій, які не відіграють значної ролі у підтриманні онкогенного фенотипу або роль яких поки що не встановлена. Ці мутації отримали назву вторинних, або мутацій-«пасажирів».

Еволюція методів молекулярної діагностики розпочалась 30 років тому з імуногістохімії (ІГХ). При ІГХ-дослідженні використовують антитіла до білків-мішеней, розташованих на поверхні чи всередині клітини, а за допомогою системи візуалізації оцінюють експресію ключових білків, характерних для певної пухлини. Це недорогий та швидкий у виконанні метод, проте він має низку недоліків, зокрема потребує великої кількості матеріалу, інтерпретація його результатів є суб'єктивною і залежить від способу підготовки, фарбування та умов зберігання зразка. Крім того, дані, отримані за допомогою цього методу, дозволяють оцінити наявність мутації лише опосередковано – на підставі визначення білка.

Метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) ґрунтується на використанні флуоресцентних зондів, комплементарних ДНК або РНК, для виявлення мішеней (генів, ділянок хромосом або цілих хромосом). Порівняно зі звичайним ІГХ-дослідженням FISH є більш точним та більш об'єктивним методом, проте він дороговартісний і також потребує великої кількості матеріалу. Окрім цього, FISH не ідентифікує точкові заміни, малі делеції та деякі хромосомні порушення.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дозволяє розмножити певну ділянку ДНК, що полегшує дослідження зразка. Різновидами методу є кількісна, цифрова, емульсійна ПЛР, ПЛР зі зворотною транскрипцією. ПЛР швидко виконується, має високу чутливість і специфічність. До недоліків методу можна віднести необхідність підбору специфічних праймерів, особливі вимоги до робочого місця та ймовірність помилок у роботі полімерази.

Секвенування (від англ. sequence – послідовність) – це визначення первинної структури нерозгалуженого біополімеру. Секвенування ДНК дозволяє визначити точну послідовність нуклеотидів у молекулі ДНК. На сьогодні розроблено декілька способів секвенування ДНК. Секвенування за Сенгером дозволяє зчитувати послідовності до 1000 пар основ і використовується для невеликих фрагментів геному або для валідації результатів секвенування нового покоління – NGS (next-generation sequencing). На відміну від секвенування за Сенгером, методи NGS використовують для глибокого зчитування генетичного матеріалу, якого потребують, наприклад, ресеквенування і складання нових геномів (*de novo*), проведення транскриптомних та епігеномних досліджень. Окрім цього, NGS-секвенування, яке є більш дешевим і значно більш продуктивним методом, дозволяє одночасно зчитувати мільйони коротких фрагментів геному.

В онкології NGS-секвенування спочатку використовували для тестування «гарячих точок» (hot spots) – обмежених ділянок генів, в яких геномні зміни є більш вірогідними та асоціюються з раком. Недоліком такого тестування є можливість ідентифікувати лише попередньо відомі мутації в невеликій кількості генів, а не всі типи геномних змін.

Цих обмежень позбавлене NGS-секвенування методом гібридного захвату – комплексне геномне профілювання (comprehensive genomic sequencing, CGS), яке дозволяє паралельно тестувати сотні генів і визначати всі мутації. На відміну від повногеномного та повноекзомного секвенування, CGS виконується на парафінізованих зразках тканини, не потребує значних витрат часу (до 14 днів проти декількох місяців), характеризується високими чутливістю і специфічністю та економічною ефективністю.

Діагностична платформа FoundationOne, заснована на методі CGS, сфокусована на виявленні клінічно значимих геномних змін у понад 300 відомих генах, залучених у канцерогенез. Крім того, визначаються інші біомаркери, зокрема TMB (загальна кількість мутацій у геномі пухлинної клітини) та MSI (мікросателітна нестабільність), а також раніше не відомі геномні зміни.

Практичне застосування діагностичної платформи FoundationOne включає такі клінічні ситуації (проте не обмежується ними):

- пізні стадії злоякісних новоутворень (місцевопоширений або метастатичний процес);
- рідкісні пухлини;
- високоагресивні пухлини, стійкі до лікування;
- пухлини з невідомою первинною локалізацією;
- у разі вичерпання можливостей стандартного лікування;
- за обмеженого об'єму матеріалу для дослідження.

Завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти (ЗМАПО), доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов розглянув метод генетичного аналізу Foundation Medicine як приклад персоналізованого підходу до вибору терапії.

Протягом тривалого часу лікування онкологічних пацієнтів було емпіричним, заснованим на клінічному досвіді. На початку XXI ст. в онкологію увійшла таргетна терапія, яка ґрунтується на виявленні експресії білків у пухлинній клітині за допомогою таких методів, як імуногістохімія, ПЛР, FISH та CISH. Із розвитком таргетної терапії упроваджено так званий диференційований підхід, заснований на визначенні мутацій чи ампліфікацій певного гена або групи генів, переважно методом секвенування за Сенгером. Підставою для схвалення таргетної та диференційованої терапії були результати клінічних досліджень, які відповідали принципам доказової медицини.

Найбільш сучасне, персоналізоване лікування раку відходить від цих принципів, оскільки для того, щоб продемонструвати його переваги, не потрібно проводити масштабні рандомізовані контрольовані дослідження. Персоналізовану медицину також називають індивідуалізованою, предиктивною, геномною, інтегральною, тераностичною («терапія + діагностика») або тейлорною («під замовника»). Персоналізований підхід ґрунтується на повному молекулярному профілюванні – виявленні всіх драйверних мутацій за допомогою NGS-секвенування. При цьому генетичний профіль включає всі відомі клінічно значимі гени та всі варіанти їх мутацій.

Можливості платформи FoundationOne, заснованої на NGS-секвенуванні методом гібридного захвату, продемонстровані у дослідженні A. Dilon та співавт. (2016). У нього включили 31 пацієнта з раком легені, які за даними традиційного тестування мали пухлини, негативні за змінами 11 генів (мутаціями *EGFR, ERBB2, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, PIK3CA* та *AKT1*, злиттям *ALK, ROS1* та *RET*). За допомогою FoundationOne геномні порушення, для яких існує рекомендоване Національною онкологічною мережею США (NCCN) лікування, виявлено у 8 (26%) пацієнтів, 6 із них призначена таргетна терапія кризотинібом, кабозантинібом або ерлотинібом та отримано у них задовільні результати. Ще у 12 (39%) хворих були ідентифіковані мутації, на які можна впливати таргетними препаратами. Можливість такого впливу на той час вивчали у клінічних дослідженнях.

При карциномах із невідомою первинною локалізацією (КНПЛ) встановлення первинного вогнища може бути неінформативним і часто не покращує результатів лікування. J.S. Ross та співавт. (2015) за допомогою FoundationOne намагались знайти терапевтичні можливості для пацієнтів із КНПЛ. У дослідження включили 200 хворих із КНПЛ: 125 з аденокарциномами та 75 з пухлинами без ознак аденокарциноми. Принаймні одне геномне порушення було виявлено у 192 (96%) пацієнтів, у середньому 4,2 на 1 парафіновий блок. Найчастішими геномними порушеннями були зміни *TP53* (55%), *KRAS* (20%), *CDKN2A* (19%), *MYC* (12%), *ARID1A* (11%), *MCL1* (10%), *PIK3CA* (9%), *ERBB2* (8%), *PTEN* (7%), *EGFR* (6%), *SMAD4* (7%), *STK11* (7%), *SMARCA4* (6%), *RB1* (6%), *RICTOR* (6%), *MLL2* (6%), *BRAF* (6%) та *BRCA2* (6%). У 85% пацієнтів ідентифіковано принаймні одну геномну аномалію, на яку можна впливати таргетними препаратами.

Професор О.О. Ковальов навів приклад із власної практики, коли геномне тестування дозволило кардинально змінити прогноз захворювання. На базі ЗМАПО в рамках клінічного дослідження під спостереженням перебував пацієнт із нерезектабельним перстнеподібним раком шлунка стадії pT4N2M1 з множинними метастазами в очеревині та низьким функціональним статусом (ECOG >2). Геномне тестування виявило рідкісну онкогенну мутацію, яка наявна лише у 1-2% випадках метастатичного раку шлунка і тому не входить до стандартних діагностичних панелей. Хворому призначили препарат моноклональних антитіл, який блокує цю мутацію. Після 2,5 років лікування у пацієнта досягнуто повної регресії захворювання, він працює і має добре самопочуття.

Лікар-патологоанатом клініки «Борис» Олександр Вікторович Григорук розповів про роль клінічних онкологів на преаналітичному етапі діагностики.

– Преаналітичний етап діагностики – це комплекс заходів, через які проходить біологічний матеріал до власне тестування і від якого безпосередньо залежать точність і достовірність результату (діагнозу). Якщо пацієнт отримує таргетну терапію, зразок для аналізу за можливості має бути отриманий після завершення лікування. У пацієнтів, яким таргетна терапія не призначена, можна використовувати матеріал, отриманий після первинної резекції, або зразок рецидивного вогнища (перевага надається нещодавно отриманому матеріалу). Для аналізу дозволяється використовувати

Продовження на стор. 12.

Новітні методи діагностики злоякісних пухлин та їх значимість для вибору терапевтичних опцій

Продовження. Початок на стор. 11.

біоптат метастазу або первинної пухлини, проте рекомендовано відбирати зразки з найбільшою часткою пухлини (мінімально – 20%).

Для того, щоб отримати парафіновий блок високої якості, холодна ішемія (часовий інтервал між видаленням біологічної тканини з організму та заливкою у формалін) має тривати якомога менше: у разі великих хірургічних втручань – не більше 1 год, при біопсії з малою кількістю матеріалу – до 30 с.

Сучасні молекулярні методи діагностики, зокрема FoundationOne, передбачають використання для фіксації нейтрального буферизованого формаліну, при цьому тривалість фіксації має становити 6-72 год (з досвіду доповідача – 2-48 год). У разі надмірної фіксації, якщо, наприклад, матеріал залишають у формаліні на вихідні дні, якість препарату буде гіршою, ніж у разі недостатньої фіксації.

О.В. Григорук навів клінічний приклад, коли перевищення часу експозиції зразка карциноми грудної залози призвело до неправильного визначення експресії ER, HER2 та індексу Ki67. Після повторного аналізу матеріалу, який був належним чином обробленим, статус пухлини змінився на такий, що піддається лікуванню.

Свою доповідь, присвячену молекулярному профілюванню з позицій фармакоекономіки на прикладі раку грудної залози (РГЗ), **завідувач відділення хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Федорович Анікусько** розпочав з історії, яка сталася 11 років тому. У ході спланованого експерименту 12 січня 2007 року всесвітньо відомий скрипаль Джошуа Белл, одягнений як пересічний мешканець американської столиці (джинси, светр, бейсболка), мав дати імпровізований концерт тривалістю від півгодини до години в ранкову годину пік на станції L'Enfant Plaza. Джошуа Белл виконував твори Крейслера, Шуберта, Массне і Баха на скрипці Страдіварі. За поведінкою перехожих, які поспішали на роботу, спостерігав кореспондент газети з прихованою камерою, а тих небагатьох, хто зупинився і кинув гроші у футляр музиканта, на виході опитував ще один журналіст. Джошуа Белла найбільше вразило те, що більшість перехожих навіть не повертали голови в його бік, ніби не помічали його присутності. Автори проекту очікували, що у Вашингтоні – одному з найбільших осередків музичної культури у США – видатний скрипаль збере такий натовп слухачів у переході, що може знадобитися допомога поліції. Однак його впізнала лише одна жінка вже під час фінальної частини «концерту». Вона поклала у футляр музиканта 20 доларів, які не були зараховані. Підсумковий «рахунок» Джошуа Белла склав лише 32 долари і 17 центів. Один із висновків цього експерименту полягає в тому, що навіть видатна людина, у більш широкому розумінні – найбільш визначний у світі «продукт», який здатний революційним чином змінити хід речей, може виявитися неуспішним, якщо опиниться не в той час і не в тому місці. Те саме стосується й інноваційних методів діагностики та лікування раку.

Підходи до лікування РГЗ еволюціонували протягом кількох десятиліть. Видатний американський хірург Бернард Фішер, який невдовзі святкуватиме 100-річний ювілей, вперше припустив, що РГЗ від самого початку є системним захворюванням. Його дослідження, опубліковане 1976 року, показало, що при РГЗ ранніх стадій органозберігаюче втручання (лампектомія) у поєднанні з променевою, хіміо- та/або гормональною терапією може бути більш ефективним, ніж радикальна мастектомія. Сьогодні деескалація локорегіонарної терапії РГЗ триває. За результатами 15-ї конференції, присвяченої РГЗ, (St. Gallen, 2017 р.) радикальна мастектомія та дисекція аксилярних лімфатичних вузлів більше не вважаються рутинними втручаннями.

Протилежні тенденції спостерігаються щодо системного лікування РГЗ. Завдяки досягненням ХТ, гормональної й таргетної терапії ефективність лікування пацієнток із РГЗ, за даними Американського товариства клінічних онкологів (ASCO, 2017), у 2015 р. зросла на 36-42% порівняно з відповідним показником у жінок, які отримували терапію у 1990-х рр.

Спочатку стандартизація ведення пацієнток із РГЗ ґрунтувалась лише на анатомічних даних, тобто стадії TNM. Сьогодні ведення таких хворих враховує дані імуногістохімічних, генетичних та геномних досліджень.

ІГХ-дослідження показане всім пацієнткам із РГЗ незалежно від віку, стадії захворювання та гістологічного варіанту пухлини. Показники, отримані за допомогою імуногістохімічного методу (ER/PR, HER2, Ki67), визначають агресивність перебігу та прогноз захворювання, а також вид і тривалість лікування.

У 5-10% випадків РГЗ має місце генетична схильність. Із РГЗ асоційовані мутації *TP53, BRCA1/2, PALB2, ATM, CHEK2, P16, PTEN* та інших генів. З фармакоекономічного погляду генетичне тестування є доцільним у випадках, коли існує висока ймовірність позитивного тесту і коли його результат може вплинути на подальшу тактику ведення пацієнта. Факторами, які свідчать про необхідність генетичного дослідження, є обтяжений сімейний анамнез, а також певні характеристики захворювання за необтяженого або невідомого сімейного анамнезу (РГЗ у віці до 38 років; потрійний негативний РГЗ, білатеральний РГЗ або рак яєчників у віці до 45 років; поєднання РГЗ і раку яєчників у будь-якому віці; РГЗ у чоловіків у віці до 45 років). Пацієнтам із позитивними результатами тесту показані раннє активне спостереження та більш агресивне лікування.

Оцінку фармакоекономічної доцільності геномного тестування при РГЗ здійснили Marino та співавт. (2011). Для порівняльного аналізу двох стратегій – АТ (стандартна ХТ антрацикліном і таксаном) та GEN (лікування на підставі результатів геномного тестування) – використали ретроспективні дані пацієнток, які узяли участь у дослідженні PACS01. Незважаючи на досить високу вартість проведеного геномного дослідження OncotypeDX (2800 євро), стратегія GEN дала змогу зекономити близько 2500 євро на одну пацієнтку завдяки зменшенню витрат на госпіталізації та лікування ускладнень.

Сучасні методи геномного тестування, такі як FoundationOne, є економічно ефективними завдяки можливості одночасного дослідження великої кількості генів в одному зразку біологічного матеріалу, менш тривалому періоду очікування результату та високому рівню виявлення мутацій. Отриманий результат є підставою для вибору потенційно найбільш ефективного лікування або ухвалення рішення про доцільність включення пацієнта у відповідне клінічне дослідження. При цьому вартість тестування не перевищує вартості одного курсу пембролізумабу або аналогічних препаратів.

* * *

Після того, як спікери представили доповіді, відбулася дискусія, під час якої вони відповіли на запитання учасників семінару.

? Які важливі для клінічних онкологів переваги має діагностична платформа FoundationOne?

Н.М. Врановська: Від інших тестів FoundationOne принципово відрізняється тим, що дозволяє визначати всі можливі типи мутацій «в одній пробірці». FoundationOne не потребує великого об'єму матеріалу для аналізу, економить час пацієнта та лікаря. Крім того, платформа є корисною у разі невідомої локалізації первинної пухлини, а також допомагає підібрати персоналізоване лікування на різних етапах хвороби, зокрема після прогресування. Вказані переваги FoundationOne забезпечує використання найсучаснішої технології NGS-секвенування методом гібридного захвату.

? Яким є «портрет» типового пацієнта, якому доцільно призначати тестування FoundationOne?

О.О. Ковальов: Для мене це питання, на жаль, залишається відкритим. Передусім необхідно з'ясувати, чи є тест FoundationOne ще одним новим методом молекулярної діагностики, чи він принципово змінює підхід до лікування? Чи будемо ми застосовувати цей метод у всіх пацієнтів до призначення терапії або обмежимося хворими із резистентними і рідкісними пухлинами, для яких лікування не розроблене? NGS-секвенування методом гібридного захвату використовують й інші діагностичні платформи, зокрема Caris, проте Caris, крім NGS, також передбачає імуногістохімію, FISH та ПЛР. Чи зможе FoundationOne кардинально змінити лікування раку, ще належить встановити.

М.Ф. Анікусько: Що стосується FoundationOne, мова не йде про «стандартних» хворих, які отримують лікування відповідно до встановлених протоколів (NCCN, NICE та ін.). Йдеться про достатньо складних для ведення пацієнтів із кількома поєднаними факторами. Зокрема, це раніше ліковані пацієнти з прогресуванням хвороби та пацієнти, яких із тих чи інших причин виключили з клінічного дослідження. FoundationOne також може бути корисним для обґрунтування доцільності призначення високовартісних таргетних препаратів. Загалом, що більше ми маємо інструментів для визначення типу пухлини, то краще.

? При застосуванні FoundationOne якої якості мають бути парафінові блоки, щоб пацієнти протягом двох тижнів даремно не очікували достовірних результатів дослідження?

О.В. Григорук: Якість парафінових блоків є принципово важливою, але проблема полягає в тому, що всі події на преаналітичному етапі діагностики не можна реверсувати. Це означає, якщо блок виготовлений з неякісного матеріалу або неправильно фіксований, залишається лише повторно отримати біологічний матеріал. Це проблема взаємодії між клінічним онкологом і патологістологом, і вона є дуже актуальною в Україні.

? З якої ділянки пухлини найкраще відбирати матеріал для тестування FoundationOne?

О.В. Григорук: Не слід брати матеріал із ділянки некрозу, оскільки він буде повністю неінформативним. Що стосується інших ділянок пухлини, якість матеріалу певною мірою залежить від збігу обставин, особливо у разі трепанобіопсії. Для тестування FoundationOne необхідною вимогою є те, щоб частка пухлинних клітин у матеріалі складала щонайменше 20% від загальної кількості клітин.

? На підставі отриманих результатів FoundationOne складають звіт із 3 частин. У 1-й вказують препарати, показані для конкретного пацієнта та схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США, у 2-й – препарати, які проходять процедуру схвалення, і в 3-й – потенційно корисні препарати, які перебувають на етапі клінічних досліджень. Отже, у рекомендаціях із лікування будуть зазначені препарати, не зареєстровані в Україні. Як у цій ситуації правильно провести співбесіду з пацієнтом і яким чином рекомендувати йому не зареєстровані в Україні препарати?

М.Ф. Анікусько: У таких ситуаціях пацієнти можуть скористатися медичним туризмом, до того ж у деяких випадках лікування за кордоном може бути навіть дешевшим, ніж в Україні. Іноді препарати призначають off label (поза офіційно схваленими показаннями), проте пацієнт має бути поінформований про потенційну користь і ризики такого лікування.

О.О. Ковальов: Я погоджуюсь, що лікування необхідно призначати з урахуванням повної інформації. У будь-якому випадку рішення слід ухвалювати спільно з пацієнтом. Зокрема, пацієнту потрібно повідомити, що на підставі результатів повного молекулярного профілювання йому можуть бути показані відсутні в Україні препарати.

Підготувала ***Наталія Терещенко***

Імунотерапія меланоми: що нового?

За матеріалами конгресу Американського товариства клінічної онкології (ASCO), 1-4 червня 2018 р., м. Чикаго, США

Кишковий мікробіом та імунотерапія в пацієнтів із меланомою

Імунотерапія меланоми інгібіторами контрольних точок може забезпечувати тривалу виживаність без прогресування. Проте відповідь на імунотерапевтичні препарати відрізняється у різних пацієнтів, і пошуки можливостей покращення результатів лікування тривають.

Американські вчені вивчали, чи може кишковий мікробіом модулювати відповідь на імунотерапію. У 26 пацієнтів із меланомою 3-4 стадії було отримано зразки випорожнень до початку імунотерапії (іпілімумаб, ніволумаб, пембролізумаб або іпілімумаб + ніволумаб). Для визначення таксономічного складу використали секвенування 16S рРНК.

Протягом періоду спостереження, що тривало від 3 до 18 міс, захворювання прогресувало в 12 пацієнтів. Більш високе різноманіття кишкового мікробіому асоціювалося з тенденцією до зниженого ризику прогресування (відносний ризик – ВР – 0,40; p=0,09). Щодо окремих представників кишкового мікробіому значне зменшення ризику прогресування спостерігалося за високих рівнів *Faecalibacterium prausnitzii* (ВР 0,71; p=0,002), натомість із підвищеним ризиком були пов'язані *Desulfovibrio* spp. (ВР 1,24; p=0,02) та *Ruminococcus gnavus* (ВР 1,49; p=0,007).

Як зазначають автори, якісний і кількісний склад кишкового мікробіому корелює з відповіддю на імунотерапевтичні препарати, а отже, за допомогою модулювання мікрофлори кишечнику можна покращити результати імунотерапії.

Peters B. et al. Gut microbiome and immunotherapy response in melanoma patients. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9675).

Клінічні й економічні наслідки різної послідовності лікування пацієнтів із меланомою з мутацією *BRAF*

Пацієнти з меланомою пізніх стадій, позитивною за мутацією *BRAF*, можуть отримувати лікування інгібіторами BRAF+MEK (вемурафеніб + кобіментиніб, дабрафеніб + траметиніб) або імунотерапію (анти-CTLA-4 – іпілімумаб; анти-PD-1 – ніволумаб, пембролізумаб).

З огляду на відсутність прямих порівняльних досліджень інгібіторів BRAF+MEK та імунопрепаратів, для визначення оптимальної послідовності призначення цих агентів міжнародна дослідницька група застосувала статистичний метод, відомий як MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison, узгоджене скориговане непряме порівняння).

Виявилося, що початок лікування з імунотерапії (1-ша лінія) з подальшим призначенням інгібіторів BRAF+MEK у разі прогресування (2-га лінія) асоціювався зі збільшенням виживаності на 3,7-5,2 року порівняно зі зворотною послідовністю лікування. Ця перевага досягалася, зокрема, за рахунок більш тривалого інтервалу без лікування після 1-ї лінії терапії.

Крім того, початок лікування з комбінації анти-CTLA-4 + анти-PD-1 або монотерапії анти-PD-1 подовжував виживаність із меншими витратами порівняно з інгібіторами BRAF+MEK (вартість додаткового року життя – $77 918 vs $85 813 vs $107 266 відповідно), передусім за рахунок відсутності потреби у 2-й лінії терапії у багатьох пацієнтів.

Попри певні обмеження результати цього аналізу свідчать, що в пацієнтів із меланомою, позитивною за мутацією *BRAF*, 1-ша лінія лікування імунотерапевтичними препаратами є більш ефективною та економічно вигідною порівняно з 1-ю лінією терапії інгібіторами BRAF+MEK. Також слід враховувати, що призначення імунотерапії пацієнтам із меланомою не потребує визначення експресії CTLA-4 або PD-L1, натомість інгібітори BRAF+MEK можуть призначатися лише хворим із певними мутаціями *BRAF*.

Tarhini A.A. et al. Clinical and economic outcomes associated with sequential treatment in BRAF mutant advanced melanoma patients. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9538).

Довготривала виживаність після відміни пембролізумабу: нові дані досліджень KEYNOTE-006 та KEYNOTE-001

Раніше в дослідженні KEYNOTE-006 була встановлена перевага пембролізумабу (анти-PD-1) над іпілімумабом (анти-CTLA-4) у пацієнтів із меланомою пізніх стадій. На ASCO-2018 були представлені результати довготривалого спостереження пацієнтів, які отримували пембролізумаб протягом принаймні 2 років.

У KEYNOTE-006 пацієнтів (n=834) рандомізували 1:1:1 для лікування пембролізумабом 10 мг/кг (кожні 2 або 3 тижні) або іпілімумабом 3 мг/кг кожні 3 тижні. Згідно з протоколом терапія пембролізумабом тривала 2 роки або до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності, проте в разі прогресування пацієнти могли отримати додатковий курс пембролізумабу.

Станом на 4 грудня 2017 року (запланована дата аналізу) медіана спостереження становила 45,9 міс. 4-річна загальна виживаність дорівнювала 42% для пембролізумабу (об'єднані дані двох груп) та 34% для іпілімумабу, частота об'єктивної відповіді – 42 та 17% відповідно. Через 20 міс після завершення 2-річної терапії пембролізумабом у 86% пацієнтів захворювання не прогресувало.

Серед 8 пацієнтів, які отримали другий курс пембролізумабу (середня тривалість – 9,7 міс), в 1 пацієнта зафіксована повна відповідь, ще в 1 – часткова відповідь, у 5 – стабілізація хвороби. Протягом другого курсу пембролізумабу не було випадків смерті або небажаних подій 3-4 ступеня, пов'язаних із лікуванням.

У дослідженні KEYNOTE-001 взяли участь 655 пацієнтів із меланомою пізніх стадій (151 – без попереднього лікування, 504 – раніше ліковані). Пацієнти отримували пембролізумаб за однією з 4 схем до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Після медіани спостереження 55 міс – на сьогодні це найдовший показник для пембролізумабу при будь-якому злоякісному новоутворенні – 35 пацієнтів продовжували лікування пембролізумабом. 5-річна загальна виживаність становила 34% в усіх пацієнтів і 41% у раніше не лікованих хворих, медіана загальної виживаності – 23,8 та 38,6 міс, медіана виживаності без прогресування – 8,3 та 16,9 міс відповідно. Медіана тривалості відповіді не була досягнута: станом на 1 вересня 2017 року відповідь зберігалась у 73 та 82% пацієнтів (усі та раніше не ліковані), максимальна тривалість відповіді дорівнювала 66 міс.

Таким чином, у пацієнтів із меланомою пізніх стадій, включно з раніше лікованими хворими, пембролізумаб забезпечує довготривалу та надійну протипухлинну активність. Повторне призначення препарату після прогресування є безпечним і надає додаткових переваг як 2-га лінія лікування.

Long G.V. et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. Abstract 9503.
Hamid O. et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. A J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9516).

Роль одночасної радіотерапії в пацієнтів із меланомою, які отримують пембролізумаб

На ASCO-2018 були представлені обнадійливі дані з Франції щодо застосування радіотерапії разом із моноклональними антитілами проти PD-1.

В аналіз включили 663 хворих на меланому пізніх стадій (151 – з метастазами в головному мозку), які отримували пембролізумаб у рамках програми раннього доступу в 40 клінічних центрах Франції. Серед цих осіб 125 пацієнтам (19%; включно 43 пацієнти з ≥1 метастазом у головному мозку) проводили одночасну радіотерапію.

Пацієнти, які отримували або не отримували радіотерапію, не відрізнялися за початковим рівнем лактатдегідрогенази, оцінкою ECOG, кількістю метастатичних вогнищ і попередніми лініями лікування. У пацієнтів із метастазами в головному мозку радіотерапія проводилася ближче до початку лікування пембролізумабом (1,1 vs 3,7 міс у пацієнтів без метастазів; p=0,009) і частіше мала на меті виліковування (72 vs 37%; p<0,001).

Загальна виживаність була значно вищою у групі пембролізумаб + радіотерапія порівняно з групою без радіотерапії (18,9 vs 12,5 міс; ВР 0,78). Цей результат досягався за рахунок пацієнтів із метастазами в головному мозку (загальна виживаність 26,0 vs 6,0 міс, ВР 0,35; p<0,001; виживаність без прогресування 6,4 vs 2,5 міс, ВР 0,54; p=0,002). Натомість у пацієнтів без метастазів у головному мозку радіотерапія не підвищувала загальну виживаність, можливо, через те, що призначалась пізніше та з паліативною метою.

Отже, радіотерапія може підвищувати ефективність анти-PD-1-терапії, особливо за умови раннього проведення та в пацієнтів з метастазами у головному мозку.

Saiag P. et al. Impact of simultaneous radiotherapy in melanoma patients treated with pembrolizumab in the French early access program. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9555).

Цінність 1-річної ФДГ-ПЕТ у визначенні відповіді на анти-PD-1-терапію в пацієнтів із метастатичною меланомою

У пацієнтів із метастатичною меланомою імунотерапія моноклональними антитілами проти PD-1 забезпечує високу клінічну активність, проте через відсутність надійних предикторів довготривалої відповіді оптимальна тривалість лікування не встановлена. Оскільки механізм дії імунотерапевтичних препаратів відрізняється від такого в цитотоксичних і таргетних агентів, з метою оцінювання відповіді може бути доцільним застосування альтернативних методів, зокрема позитронно-емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою (ФДГ-ПЕТ).

Австралійські вчені проаналізували дані 118 пацієнтів із метастатичною меланомою, з яких 98% залишалися живими після 21 міс спостереження. Як анти-PD-1-терапію хворі отримували пембролізумаб (50%), ніволумаб (13%) або комбінацію пембролізумабу з іпілімумабом, TVEC або епакадостатом (37%). Відповідь на лікування оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії (КТ; критерії RECIST) та ПЕТ (критерії EORTC).

Через 1 рік від початку терапії повну відповідь за даними КТ мали 25% пацієнтів, тоді як за даними ФДГ-ПЕТ – 60% пацієнтів. Отже, порівняно з КТ ПЕТ може бути більш цінним інструментом для визначення доцільності продовження імунотерапії.

Tan A.A. Utility of 1-year FDG-PET (PET) to determine outcomes from anti-PD-1 (PD1) based therapy in patients (pts) with metastatic melanoma (MM). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9517).

Статеві відмінності у переносимості анти-PD-1-терапії

Імуноопосередковані небажані події (ІОНП) є серйозною клінічною проблемою при застосуванні інгібіторів імунних контрольних точок. Етіологія і фактори ризику розвитку цих потенційно фатальних ускладнень продовжують вивчатися. Метою цього дослідження було встановити, чи існують статеві відмінності у переносимості анти-PD-1-терапії.

В аналіз включили всіх пацієнтів із метастатичною меланомою (крім очних форм), які отримували анти-PD-1-терапію в клініці Мейо (США) у 2014-2017 рр. З-поміж 245 пацієнтів було 148 (60%) чоловіків, 30 (12%) жінок у пременопаузі та 67 (27%) жінок у постменопаузі. Вихідні клінічні характеристики в трьох групах були подібними.

У жінок у пременопаузі ІОНП розвивалися значно частіше, ніж у жінок у постменопаузі та чоловіків (67 vs 60 vs 46%; p=0,04). Через ІОНП анти-PD-1-терапію були змушені припинити 23% жінок у пременопаузі та 12% чоловіків. Також у жінок у пременопаузі порівняно з чоловіками частіше спостерігались ендокринопатії (35 vs 10%; p<0,02) і реакції з боку шкіри (25 vs 15%; p<0,02). Усі випадки діабетичного кетоацидозу визначалися лише в жінок у пременопаузі (n=6). Пацієнти з ІОНП мали вищу вірогідність радіографічної відповіді на анти-PD-1-терапію незалежно від статі (68 vs 44%; p<0,002). У чоловіків з ІОНП виживаність без прогресування була кращою порівняно з чоловіками без ІОНП (16,5 vs 9,7 міс; p<0,05).

На думку авторів, виявлені статеві відмінності у відповіді на анти-PD-1-терапію та зв'язок між ІОНП і виживаністю без прогресування потребують подальшого вивчення у дослідженнях за участі більшої кількості пацієнтів.

Duma N. et al. Sex differences in tolerability to Anti-PD1 therapy: Are we all equal? J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9547).

Підготувала ***Наталія Терещенко***

Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи

19-20 квітня 2018 року у м. Києві відбулась X ювілейна науково-практична конференція «Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи». Цей захід протягом багатьох років є унікальною платформою для популяризації інноваційних ідей, узагальнення наукових досягнень та обміну досвідом між провідними фахівцями в області урології та нефрології з різних регіонів України та їх зарубіжними колегами.

Учасників конференції у відеозверненні привітав **голова ГО «Спілка онкоурологів України», професор, доктор медичних наук Едуард Олександрович Стаховський**. Він зауважив, що назва конференції «Від урології до онкоурології» відображає шлях розвитку вітчизняної клініки. Україна – одна з перших серед країн Європи, де створено онкоурологічні відділення, в яких лікарі мають спеціальні знання як з урології, так і з онкології. Безумовно, такі знання потрібні, вони відрізняються від загальноурологічних. На зміну європейським стандартам приходить персоніфікований підхід до лікування, і для того, щоб втілювати цей підхід, необхідні грунтовні знання як із фундаментальної медицини, так і з урології. Це шлях у майбутнє, тому ми маємо розвиватись у цьому напрямі.

Роботу засідання з доповіддю про нові підходи до оцінки складності пухлин нирки відкрив **лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку Максим Пікуль.** На початку 2000-х рр. відбувся стрибок завдяки дослідженням, в яких показано, що резекція нирки значно покращує виживаність пацієнтів порівняно з радикальною нефректомією. Упродовж останніх десятиліть істотно зросла кількість органозберігаючих операцій.

Актуальним залишається питання адекватного відбору пацієнтів для проведення певного виду оперативного втручання. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EUA), резекцію нирки виконують при пухлинах T1 стадії. Водночас відсутність чіткої стандартизації анатомічних змін при нирковоклітинному раку (НКР) ускладнює ухвалення рішення про оперативне лікування. Ураження, яке, на думку одного лікаря, унеможливлює резекцію нирки, може бути стандартом для проведення органозберігаючої операції з точки зору іншого лікаря. Однак точність і чіткість опису пухлинного ураження, його відношення до структур нирки є обов'язковими для остаточного визначення алгоритму ведення пацієнта з НКР.

Для того щоб вирішити це питання, була створена нефрометрія, яка дозволяє систематизувати дані та оцінити ризик ускладнень, проте чітко не визначає показань для хірургічного втручання. Онкологічна ефективність хірургічного лікування та високий ризик післяопераційних ускладнень спонукають до пошуку методу систематизації підходів до вибору типу хірургічного втручання.

У ході дослідження, проведеного у 2010-2014 рр. на базі Національного інституту раку (НІР) за участю 903 пацієнтів, встановлено, що найбільш значимими показниками для вибору тактики оперативного лікування у пацієнтів із НКР є об'єм збереженої паренхіми, розмір та локалізація пухлини. При полярному та латеральному розміщенні пухлини пороговим значенням об'єму функціонуючої паренхіми нирки (ОФПН), при якій доцільно виконувати резекцію, є величина більш ніж 58%. При медіальному розміщенні пухлини основним показанням для проведення резекції нирки є розмір новоутворення <38 мм.

З огляду на це на базі НІР розроблено нову систему оцінки пухлинного ураження нирки – NCIU-нефрометрію, яка ґрунтується на визначенні локалізації пухлини та ОФПН. Вона дозволяє оптимізувати та деталізувати показання для резекції нирки. Чутливість розробленої моделі становить 85,5%, специфічність – 85,5%, що не відрізняється від специфічності та чутливості пулу хворих, відібраних для валідизації. Оцінка складності пухлини за допомогою NCIU нефрометрії спрощує стратифікацію пацієнтів на групи ризику та полегшує вибір хірургічного підходу.

Старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко свою доповідь присвятив новій органозберігаючій тактиці лікування НКР. Вона є стандартом лікування у тих клінічних випадках, коли це технічно можливо. Зумовлено це насамперед тим, що нефректомія призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Інші фактори ризику розвитку ХНН поділяють на модифіковані (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, аутоімунні процеси) та немодифіковані (похилий вік, чоловіча стать, спадкові фактори та ін.). Окрім цього, на функцію нирок впливають нефротоксичні протипухлинні лікарські засоби, серед яких – блокатори VEGF та його рецепторів, антиандрогенні препарати, структурні аналоги піримідину, сполуки платини та алкілуючі лікарські засоби. Під час проведення оперативного втручання, у тому числі резекції нирки, основним чинником подальшого розвитку ХНН є ішемічний та судинний компоненти.

При пограничних станах у тих хворих, у яких виконати резекцію можливо, однак існує високий ризик нефректомії, доцільно проводити таргетну терапію. Основними завданнями таргетної терапії при НКР є повна регресія пухлини, подовження тривалості життя пацієнта та покращення якості його життя. Неоад'ювантна таргетна терапія є своєрідним лакмус-тестом для відбору кандидатів для проведення циторедуктивної хірургії або метастазектомії при метастатичному НКР, дозволяє підвищити виживаність хворих із НКР та високим ризиком щодо проведення нефректомії за рахунок зменшення мікрометастазів. Окрім цього, таргетна терапія дозволяє зменшити розмір пухлини, що дає можливість провести оперативне лікування у хворих із місцевопоширеним процесом, а також органозберігаюче лікування у пацієнтів із локалізованим НКР. Дані літератури дуже обмежені, дослідження з оцінки ефективності таргетної терапії в неоад'ювантному режимі на сьогодні практично відсутні.

У зв'язку з цим на базі НІР у 2014-2018 рр. проведено проспективне рандомізоване дослідження з оцінки безпечності та ефективності неоад'ювантної таргетної терапії в зменшенні розміру пухлини нирки та збільшенні можливостей проведення органозберігаючого хірургічного лікування у пацієнтів із локалізованим НКР. Загалом було зареєстровано 118 випадків локалізованого НКР із локалізацією, яка є показанням до проведення радикальної нефректомії. Пацієнтам 1-ї групи призначили два цикли таргетної терапії в неоад'ювантному режимі, пацієнти 2-ї групи отримали лише хірургічне лікування. Показаннями до проведення таргетної терапії були двобічний НКР, НКР єдиної нирки, центральне розміщення пухлини, а також периферичне або полярне розміщення НКР, що поширюється на нирковий синус, при ОФПН менше 68%. Проведено комплексне клінічне обстеження усіх пацієнтів, яке включало комплексну оцінку функціонуючої паренхіми нирки згідно з NCIU-класифікацією.

За результатами дослідження встановлено, що проведення неоад'ювантної таргетної терапії у хворих із локалізованим НКР забезпечило регресію пухлини у середньому на 20,4% при її середньому розмірі 66,1 мм, що дало можливість провести органозберігаюче оперативне лікування у 91,4% пацієнтів та забезпечити збереження функції нирок. У пацієнтів групи таргетної терапії швидкість клубочкової фільтрації була вищою, а отже, ризик розвитку ХНН – нижчим. Отримані у цьому дослідженні результати свідчать про можливість застосування таргетної терапії у хворих із локалізованим НКР.

У доповіді про хірургічне лікування пухлинних тромбів правого передсердя та супрадіафрагмальної нижньої порожнистої вени **професор кафедри урології, нефрології та андрології Харьківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін** зазначив, що супрадіафрагмальні тромби становлять 10% від усіх інтралюмінальних мас, які поширюються на нижню порожнисту вену. Саме вони є найбільш складним хірургічним завданням у лікуванні пацієнтів із пухлиною нирки. Трансдіафрагмальний доступ до інтраперикардіальної нижньої порожнистої вени та правого передсердя з боку черевної порожнини, як із розкриттям перикарда, так і без нього, забезпечує адекватний доступ до цих структур, що дозволяє не тільки накласти зажим на праве передсердя, а й провести зовнішнє пальцеве зміщення верхівки тромба нижче діафрагми і навіть нижче устя головних печінкових вен.

Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук зауважив, що резекція пухлини є радикальною тільки у тому випадку, якщо усі пухлинні вогнища видалені. Це стосується пацієнтів із первинною пухлиною та олігометастатичним захворюванням. Для більшості пацієнтів із метастатичним НКР нефректомія є паліативною опцією, а системна терапія є необхідною (B. Ljumberg et al., 2018). Вибір тактики стосовно первинної пухлини полягає у наступному: паліативна нефректомія у хворих, яким не буде проводитись подальше лікування, циторедуктивна терапія до системної терапії та консолідована нефректомія після системної терапії. Кожен із цих підходів має свої переваги та недоліки (M. Bulla et al., 2017).

Виживаність пацієнтів, яким була проведена нефректомія, є вищою, ніж така при проведенні тільки імунотерапії (13,6 проти 7,8 міс; R. Franigan et al., 2004). Дослідження, в яких застосовували більш широкий спектр доступних препаратів, продемонстрували збільшення медіани загальної виживаності до 38,1 міс у пацієнтів, яким проводилась нефректомія у поєднанні з таргетною терапією (Bex et al., 2016). Однак ці дослідження враховували пацієнтів із різним ризиком прогресування захворювання, натомість європейськими стандартами визначено, що тактика лікування пацієнтів із метастатичним раком залежить від факторів ризику, таких як функціональний стан за шкалою Карновського, час до прогресії, рівні кальцію, гемоглобіну, нейтрофілів і тромбоцитів.

Після проведення циторедуктивної нефректомії у пацієнтів, які мали <3 факторів ризику, показники виживаності становили у середньому 22,7 міс, тоді як у пацієнтів із >3 факторами цей показник був 12,2 міс (S. Culp et al., 2010). В іншому дослідженні встановлено, що у пацієнтів із поганим загальним станом або високим ризиком за IMDC, пухлиною малого розміру та множинними метастазами чи з наявністю саркоматоїдної пухлини циторедуктивна нефректомія не рекомендована (D. Heng et al., 2014). Окрім цього, показано, що основними факторами, які визначають вибір на користь циторедуктивної нефректомії, є вік пацієнта та наявність уражених лімфатичних вузлів. Пацієнти старше 75 років та з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів є кандидатами, найімовірніше, на проведення таргетної терапії, а не на виконання нефректомії.

Розпочато клінічні дослідження CARMENA та SURTIME, дизайн яких передбачає порівняння ефективності тергетної терапії та циторедуктивної нефректомії. За результатами дослідження SURTIME медіана загальної виживаності була майже удвічі більшою при проведенні спочатку таргетної терапії з подальшою циторедуктивною нефректомією (32,4 проти 15,1 міс), натомість показники безрецидивної виживаності значимо не відрізнялися.

Консолідована нефректомія має свої переваги, оскільки існує ризик затримки системної терапії після нефректомії внаслідок хірургічної травми, погіршення загального стану чи прогресування захворювання. Проведення таргетної терапії на 42% зменшує розмір пухлини та на 21% збільшує

можливість виконання нефректомії (A.A. Thomas et al., 2009). Водночас деякі пацієнти не є кандидатами на цитонефректомію, оскільки пухлина вважається нерезектабельною. Пацієнти, в яких захворювання швидко прогресує на фоні системної терапії, ймовірно, отримають меншу користь від нефректомії.

У HIP за період 2008-2016 рр. хірургічне лікування отримали 229 пацієнтів із метастатичним НКР, із них циторедуктивна резекція виконана у 18%, а циторедуктивна нефректомія – у 72% хворих. Трирічна виживаність становила 44 проти 25%, а медіана виживаності – 35 проти 21 міс у групі циторедуктивної резекції та у групі нефректомії відповідно.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), циторедуктивна нефректомія з інтерфероном альфа збільшує загальну виживаність пацієнтів із метастатичним НКР із високим функціональним статусом. Показаннями до циторедуктивної нефректомії є перспектива того, що будуть видалені всі пухлинні метастази. Пацієнтам із низьким функціональним статусом та високим ризиком рецидиву проводити нефректомію недоцільно.

На сьогодні найбільш оптимальною тактикою є проведення таргетної терапії до оперативного втручання. Це дозволяє максимально зменшити кількість пухлинних вогнищ до проведення консолідуючої нефректомії. Водночас виконання циторедуктивної нефректомії пов'язане з ризиком розвитку ниркової недостатності, яка є протипоказанням для подальшого лікування.

У доповіді, присвяченій «ідеальній» радикальній цистектомії, **лікар-онкоуролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології HIP, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський** зазначив, що періопераційна смертність навіть у центрах високої хірургічної активності сягає 3,2% пацієнтів протягом 1-го міс та 8% у перші 3 міс після операції (Stein et al. 2001). Ранні ускладнення виникають у приблизно 58% пацієнтів, пізні ускладнення безпосередньо пов'язані з порушенням відведення сечі та ризиком рецидиву.

Ефективність радикальної цистектомії залежить від низки факторів. Так, відстрочення проведення цистектомії є критичним для пацієнтів із інвазивними формами раку сечового міхура (РСМ). Не слід відкладати проведення оперативного втручання на більш ніж 3 міс, оскільки це підвищує ризик прогресування захворювання та ризик канцерспецифічної смертності. Невідкладне радикальне лікування слід розглядати при усіх пухлинах Т1 стадії високого ризику прогресування (низькодиференційовані пухлини, рак *in situ,* мультифокальні та великого розміру), його також рекомендовано усім пацієнтам, у яких не досягнуто відповіді на інтравезикальну терапію.

Залежно від стадії показаннями до проведення радикальної цистектомії є інвазивні форми РСМ стадії Т2-Т4 N0-Nx, M0, мультифокальні Т1 та поверхневі рецидивуючі пухлини високого ризику E1G3. За життєвими показаннями цистектомія виконується у випадках профузної гематурії, двобічного мегауретера та прогресуючої ниркової недостатності.

Неоад'ювантна хіміотерапія (ХТ) рекомендована пацієнтам із пухлинами Т2-Т4а, у хворих із пухлинами N0M0 слід застосовувати лише цисплатиновмісну терапію. Пацієнти, в яких на момент проведення цистектомії досягнуто повну патологічну відповідь на ХТ, мали кращий прогноз щодо загальної виживаності. Проведення променевої терапії у доопераційному періоді з метою покращення виживаності недоцільне.

Доповідач наголосив, що досвід хірурга та кількість проведених у лікувальному центрі операцій мають більш важливе значення, ніж доступ (відкритий чи робот-асистований). Проведення тазової лімфаденектомії забезпечує збільшення 5-річної виживаності. Протоколи ERAS після цистектомії дозволяють ефективно зменшити післяопераційний біль та скоротити час перебування хворого у стаціонарі, що дає значну економічну вигоду. Метод ілеоцистопластики має переваги за рахунок відновлення цілісності сечовивідних шляхів та збереження акту сечовипускання. Ад'ювантна цисплатиновмісна ХТ дозволяє зменшити загальну смертність на 18%. Важливим аспектом лікування є післяопераційне спостереження, оскільки у 8% пацієнтів ускладнення виникають у перші 3 міс після оперативного втручання, ускладнення, пов'язані з деривацією сечі, можуть розвинутися у приблизно 45% пацієнтів у перші 5 років та у 54% – через 15 років після операції. Запропонована EAU схема – проведення КТ кожні 6 міс протягом перших 4 років, потім щорічно.

Отже, проведення радикальної цистектомії з урахуванням різних факторів дозволяє зменшити загальну смертність та покращити якість життя пацієнта.

Завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів із групою ад'ювантних методів лікування HIP, доктор медичних наук Ірина Крячок присвятила доповідь гематологічній токсичності при терапії онкоурологічних захворювань. У пацієнтів онкоурологічного профілю, які потребують проведення ХТ, найчастіше виникає гематологічна токсичність. При цьому анемія спостерігається у 72% пацієнтів, фебрильна нейтропенія – у 10-58%, що є лімітуючим фактором у лікуванні, який зумовлює зниження дози цитостатиків, подовження інтервалів між курсами ХТ та іноді навіть відмову пацієнта від лікування. Зменшення дози на 45% призводить до зниження 5-річної виживаності майже на 30%, а 20-річної виживаності – майже на 20%, тому проведення ХТ у повних дозах і у відповідний термін є необхідною умовою ефективного лікування.

Найчастішим гематологічним ускладненням при проведенні ХТ є анемія. Згідно з даними Європейської асоціації з дослідження анемії при раку (ECAS), анемію мають 35% пацієнтів на момент встановлення діагнозу, у 49% хворих вона виникає у період лікування, і навіть після завершення лікування у третини хворих спостерігається анемія. Основними наслідками анемії в онкоурологічних пацієнтів є зниження ефективності протипухлинної терапії, підвищення ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи, зниження функціональних показників, розвиток хронічної слабкості та підвищення ризику смерті (Nissenson et al., 2003; Faris et al., 1999).

Анемію у таких хворих можуть спричиняти запальні процеси, гематурія, хронічні захворювання, гемоліз внаслідок аутоімунного процесу, ураження кісткового мозку, андрогенна депривація, променева терапія та ін. Обстеження пацієнта з анемією має бути комплексним та спрямованим на виключення дефіцитних та гемолітичних станів.

Основними методами корекції анемії є гемотрансфузія, застосування еритропоетину та препаратів заліза. Гемотрансфузія дає змогу швидко підвищити рівень гемоглобіну та полегшити симптоми, пов'язані з анемією. Еритропоетин знижує потребу в переливанні еритроцитарної маси та забезпечує поступове підвищення рівня гемоглобіну, але еритропоетин не рекомендований в онкологічних хворих, які не отримують ХТ, оскільки його застосування пов'язане з підвищеним ризиком смерті (ASCO, ASH, 2015). Пацієнт має надати письмову згоду після того, як його проінформують про можливі наслідки застосування еритропоетину.

У разі залізодефіцитної анемії хворим призначають препарати заліза. При абсолютному дефіциті (феритин <30 нг/мл і TSAT <20%) застосовують внутрішньовенні або пероральні форми препаратів заліза, при функціональному (феритин 30-800 нг/мл і TSAT 20-50%) – внутрішньовенні форми препаратів заліза у комбінації з еритропоетином.

Нейтропенія найчастіше виникає при раку яєчка, нирки, сечового міхура, і проведення ХТ при цих станах зумовлює прогнозований ризик розвитку нейтропенії у понад 25% випадків. У клінічній практиці це означає високий ризик розвитку складних інфекцій, пролонговану госпіталізацію та високі показники смертності таких пацієнтів (G.H. Lyman, 2003). Санація вогнищ на початку лікування, ізоляція хворого, дотримання асептики та антисептики та адекватна медикаментозна терапія, наприклад ципрофлоксацином, норфлоксацином, флуконазолом, дозволяють запобігти розвитку інфекційних ускладнень у 60% випадків. Серед засобів, спрямованих на зменшення інфекційних ускладнень, є зниження інтенсивності ХТ та призначення колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ).

Застосування Г-КСФ дозволяє удвічі знизити ризик інфекційних ускладень та ризик смертності. Г-КСФ призначають при ризику фебрильної нейтропенії ≥20%, а також у тих випадках, якщо вік пацієнта >65 років, за наявності фебрильної нейтропенії в анамнезі, ураження кісткового мозку, супутньої патології, ВІЛ, а також відритих раневих поверхонь. Згідно з рекомендаціями NCCN та ASCO, первинна профілактика Г-КСФ проводиться через 24-72 год після завершення ХТ та у подальшому при наступних курсах ХТ.

Ще одним гематологічним ускладненням при лікуванні онкоурологічних хворих є тромбоцитопенія (до 8% випадків). Тактика ведення пацієнтів із тромбоцитопенією залежить від мети (проведення наступного курсу ХТ, оперативного втручання), наявності геморагічного синдрому та рівня тромбоцитів. Основними терапевтичними опціями є трансфузія тромбоконцентрату та застосування тромбопоетину. Своєчасне виявлення та корекція гематологічних ускладнень терапії онкоурологічних захворювань дозволяє провести лікування у повному обсязі та збільшити загальну виживаність пацієнтів.

Професор кафедри хірургії № 1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Роберт Миколайович Молчанов розповів про особливості діагностики та лікування раку передміхурової залози (РПЗ). Оскільки чутливість біопсії анастомозу після радикальної простатектомії є низькою, особливо при рівні простатичного специфічного антигену (ПСА) <1 нг/мл, підставою для призначення сальважної променевої терапії є біохімічний рецидив без гістологічного підтвердження локального рецидиву (рівень ПСА <0,5 нг/мл). Згідно з рекомендаціями EAU, у пацієнтів із біохімічним рецидивом після радикальної простатектомії використовувати візуалізуючі методи доцільно у тих випадках, якщо результат дослідження може вплинути на тактику подальшого лікування. При рівні ПСА ≥1 нг/мл показано проведення ПСМА-ПЕТ/КТ (за можливості) або ПЕТ/КТ із холіном. Визначення віддалених метастазів особливо важливо для пацієнтів після променевої терапії, оскільки дозволяє запобігти смертності, пов'язаній з сальважною терапією. У разі біохімічного рецидиву після променевої терапії у кандидатів на проведення сальважної терапії виконується ПСМА-ПЕТ/КТ із метою локалізації та прицільної біопсії. Сальважна променева терапія пов'язана з 3-кратним збільшенням канцерспецифічної виживаності. Пацієнти, в яких у результаті лікування рівень ПСА <0,5 нг/мл, досягають невизначуваного рівня ПСА, що забезпечує досягнення 80% виживаності без прогресування протягом наступних 5 років (B.J. Stish et al., 2016; D. Pfister et al., 2014).

У пацієнтів із біохімічним рецидивом після променевої терапії доступними опціями є сальважна радіотерапія, кріотерапія, інтерстиційна брахітерапія, методика високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку (HIFU), сальважна лімфодисекція та андрогендеприваційна терапія. Найкращий профіль безпеки має високодозова HDR-брахітерапія, яка є опцією для лікування певної категорії пацієнтів із гістологічно підтвердженим локальним рецидивом після променевої терапії.

Доповідач наголосив, що на підставі відсутності вираженого ефекту та наявності побічних ефектів хворим із РПЗ з рецидивом після первинного лікування не слід проводити стандартну гормональну терапію. Рання гормональна терапія є доцільною у пацієнтів із найвищим ризиком рецидиву, тобто при короткому періоді подвоєння ПСА – менше 6-12 міс або за наявності високої початкової суми Глісона (>7), а також за високої очікуваної тривалості життя (R.C.van den Bergh et al., 2016).

У пацієнтів із біохімічним рецидивом після простатектомії, які можуть отримати переваги від лікування, рекомендовано активне спостереження і за можливості відстрочення проведення променевої терапії за наявності сприятливих прогностичних факторів. Пацієнтам із підвищеним рівнем ПСА призначають сальважну променеву терапію.

Окрім представлених тем, на конференції розглянуто можливості променевої терапії, а також особливості медикаментозного лікування пацієнтів із НКР, РПЗ, молекулярні особливості урологічних пухлин та сучасні можливості їх ранньої діагностики. Основними принципами сучасної онкоурології є персоніфікований підхід та за можливості виконання органозберігаючих операцій, що істотно покращує якість життя пацієнта.

Фото автора та ГО «Спілка онкоурологів України»

Підготувала ***Катерина Марушко***

Метастатичний нирковоклітинний рак: особливості другої лінії терапії

Одне з засідань ювілейної науково-практичної конференції «Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи», що відбулася 19-20 квітня у м. Києві, було присвячене проблемним питанням нирковоклітинного раку (НКР). Метастатичний НКР (мНКР) характеризується поганим прогнозом, резистентність розвивається майже в усіх пацієнтів, яким призначається лікування інгібіторами тирозинкінази VEGFR, тому важливим є пошук найбільш ефективних опцій як першої, так і другої лінії терапії. Особливостям другої лінії терапії мНКР, останнім дослідженням, а також перспективним напрямам лікування пацієнтів з мНКР була присвячена доповідь кандидата медичних наук Олександра Едуардовича Стаховського (Національний інститут раку, м. Київ).

Як зазначив доповідач, НКР становить 2-3% усіх онкологічних захворювань. Найбільш висока захворюваність зареєстрована у країнах Східної Європи. Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності приблизно на 2%. У 2012 р. у Європейському Союзі зафіксовано близько 84 000 нових випадків і 34 700 смертей внаслідок НКР (J. Ferlay et al., 2013).

У 2015 р. друга лінія терапії включала сунітиніб і пазопаніб у разі резистентності до імунотерапії, а також еверолімус та темсиролімус при резистентності до анти-VEGF-агентів. 2016 року відбулися істотні зміни, з'явилися нові терапевтичні опції, а саме ніволумаб, кабозантиніб та акситиніб.

Станом на 2016 р. впровадження таргетних препаратів у лікуванні НКР сприяло збільшенню медіани загальної виживаності (ЗВ) з 13-18 міс до 19-26 міс (R.J. Motzer et al., 2009), а в пацієнтів із низьким ризиком за критеріями IMDC медіана ЗВ може сягати 43,2 міс з показником 2-річної ЗВ – 75%.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU) від 2017 р. пацієнтам групи низького ризику за критеріями IMDC у другій лінії терапії рекомендовано призначати кабозантиніб або ніволумаб. Варто зазначити, що останній не зареєстрований в Україні. Пацієнтам групи проміжного та високого ризику за критеріями IMDC рекомендується лікування кабозантинібом, ніволумабом або анти-VEGF-терапія (T. Powles et al., 2017). Також доступними у другій лінії терапії опціями є акситиніб, еверолімус та сорафеніб.

Серед досліджень препаратів другої лінії терапії одним із вагомих було RECORD-1, у якому відмічена перевага таргетного препарату над плацебо. У дослідженні було отримано достовірне збільшення медіани виживаності без прогресування (ВБП) на фоні терапії еверолімусом – 4,9 проти 1,9 міс.

У рандомізованому дослідженні AXIS порівнювалась ефективність акситинібу й сорафенібу в пацієнтів із гістологічно підтвердженим мНКР (світлоклітинна форма) при прогресуванні захворювання на фоні першої лінії терапії (сунітиніб, бевацизумаб в комбінації з інтерфероном-α, темсиролімус, цитокіни). На фоні терапії акситинібом показник ВБП був вищим у порівнянні з сорафенібом – 6,8 проти 4,7 міс. За більш детального аналізу після стратифікації пацієнтів майже в усіх підгрупах акситиніб також показав свою перевагу (B.I. Rini et al., 2011). За результатами досліджень AXIS і RECORD-1 препарати акситиніб та еверолімус були включені в другу лінію терапії.

Першим схваленим препаратом у лікуванні у пацієнтів з мНКР, які раніше отримували таргетну терапію, став ніволумаб – моноклональне антитіло, дія якого спрямована проти рецептора PD-1. Основою для схвалення ніволумабу в стандартах терапії мНКР стали результати рандомізованого дослідження III фази CheckMate 025, у якому взяв участь 821 пацієнт із метастатичним раком нирки з прогресуванням захворювання після однієї та більше ліній антиангіогенної терапії. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи, одна з яких отримувала ніволумаб (3 мг/кг кожні 2 тижні), а друга – еверолімус (10 мг щодня).

Основним критерієм ефективності була ЗВ. Крім цього, проводили оцінку об'єктивної відповіді, ВБП і безпеки застосування препарату. Цікавим є те, що ВБП не є ключовим фактором, саме у ЗВ імунотерапія демонструє обнадійливі результати.

За результатами цього дослідження медіана тривалості життя в групі хворих, які отримували ніволумаб або еверолімус, склала 25 та 19,6 міс відповідно. Медіана ВБП у групі ніволумабу становила 4,6 міс. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) була також задовільною – 21,5%, медіана тривалості відповіді – 23 міс (R.J. Motzer et al., 2015). Подальший аналіз показав, що найбільшу перевагу від застосування ніволумабу отримують пацієнти з поганим прогнозом за прогностичною шкалою Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), а також після терапії пазопанібом, що вказує на можливі зміни до рекомендацій (B. Escudier et al., 2017).

Сьогодні з'являється все більше доказів на користь того, що кожен препарат має певне місце в лікуванні мНКР. Одним із перших досліджень, у якому вивчали послідовність використання препаратів, було велике рандомізоване дослідження II фази RECORD-3. Його завданням було довести, що еверолімус є не менш ефективним за сунітиніб у хворих, які раніше не отримували лікування.

Медіана загальної ВБП (перша і друга лінії) склала 25,8 міс для послідовності сунітиніб–еверолімус і 21,1 міс для послідовності еверолімус–сунітиніб. Важливо зазначити, що в обох групах понад 40% пацієнтів змогли отримати другу лінію терапії. Медіана ЗВ склала 32 міс у групі сунітиніб–еверолімус і 22,4 міс у групі еверолімус–сунітиніб. Таким чином, еверолімус не виявив переваг у першій лінії терапії в порівнянні з сунітинібом. Це дослідження показало необхідність використання сунітинібу в першій лінії, а еверолімусу – у другій лінії.

Новою перспективною терапевтичною опцією в Україні є таргетний препарат кабозантиніб. Мішенями кабозантинібу є MET, AXL, VEGFR-1, -2 та -3, які залучені у патофізіологію НКР, а також пов'язані з розвитком резистентності. У більшості випадків при НКР вміст білка von Hippel-Lindau у клітинах знижений, що призводить до збільшення рівнів MET, AXL та VEGF. Перекриваючи не тільки шлях VEGF, кабозантиніб може чинити багатоцільовий вплив на ниркову пухлину.

Кабозантиніб має унікальний механізм дії, що дозволяє подолати резистентність до інгібіторів тирозинкінази рецептора VEGF. Як показали результати дослідження III фази METEOR, кабозантиніб збільшує ЗВ, ЧОВ, ВБП у пацієнтів із НКР. У дослідженні взяли участь 658 пацієнтів із поширеним НКР, у яких попередня терапія інгібіторами тирозинкінази була неефективною. У рамках дослідження оцінювалася первинна кінцева точка – ВБП – у перших 375 рандомізованих пацієнтів. Вторинні кінцеві точки включали ЗВ і ЧОВ.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1. У першій групі пацієнти отримували кабозантиніб (60 мг × 1 р/д), у другій – еверолімус (10 мг × 1 р/д). Пацієнти були стратифіковані залежно від кількості ліній терапії інгібіторами тирозинкінази рецептора VEGF, а також відповідно до критеріїв ризику MSKCC.

Лікування кабозантинібом було асоційоване з 42% зменшенням частоти прогресування або смерті порівнянно з еверолімусом. Медіана ВБП склала 7,4 і 3,8 міс для кабозантинібу та еверолімусу відповідно (рис. 1). Кабозантиніб також сприяв збільшенню ЧОВ при незалежній оцінці (17 проти 3%).

У ході дослідження кабозантиніб показав статистично значиме збільшення ЗВ: медіана ЗВ склала 21,4 і 16,5 міс для кабозантинібу та еверолімусу відповідно (рис. 2). На момент проведення аналізу середня тривалість терапії становила 8,3 і 4,4 міс для кабозантинібу та еверолімусу відповідно. У зв'язку з розвитком небажаних явищ лікування припинили 12 і 11% пацієнтів у групі кабозантинібу та еверолімусу відповідно. У ході стратифікації за видом попередньої терапії (сунітиніб, пазопаніб або анти-PD-1/PD-L1-агенти) кабозантиніб продемонстрував перевагу незалежно від отримуваної раніше терапії (T. Powles et al., 2016; T.K. Choueri et al., 2016).

Постійні зміни у стандартах лікування підтверджують активну роботу в напрямку подолання резистентності до таргетних препаратів. Резистентність розвивається майже в усіх пацієнтів, які лікуються інгібіторами тирозинкінази VEGFR у першій лінії. Кабозантиніб, мішенями якого є MET, AXL, VEGFR-1, -2 та -3, має унікальний механізм дії, що дозволяє подолати резистентність до інгібіторів тирозинкінази рецептора VEGF. Подальші дослідження щодо подолання резистентності, а також розробка нових терапевтичних опцій дозволять покращити клінічні результати пацієнтів із мНКР.

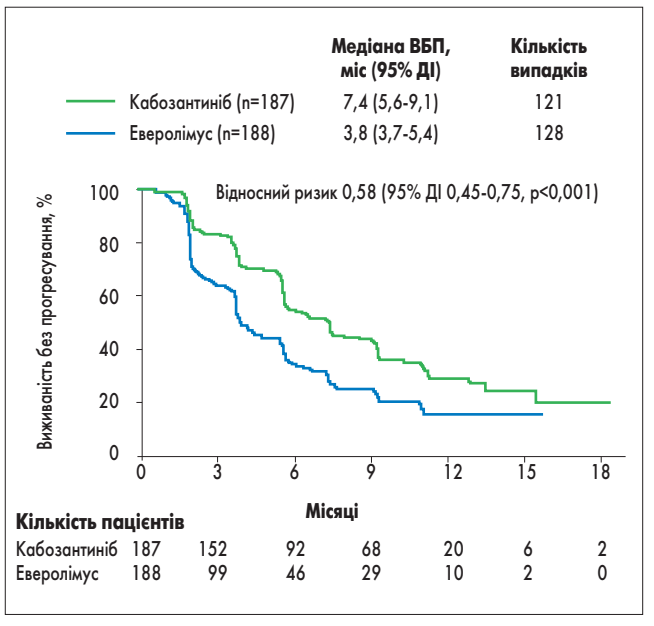


Рис. 1. Виживаність без прогресування у пацієнтів з НКР при лікуванні кабозантинібом або еверолімусом

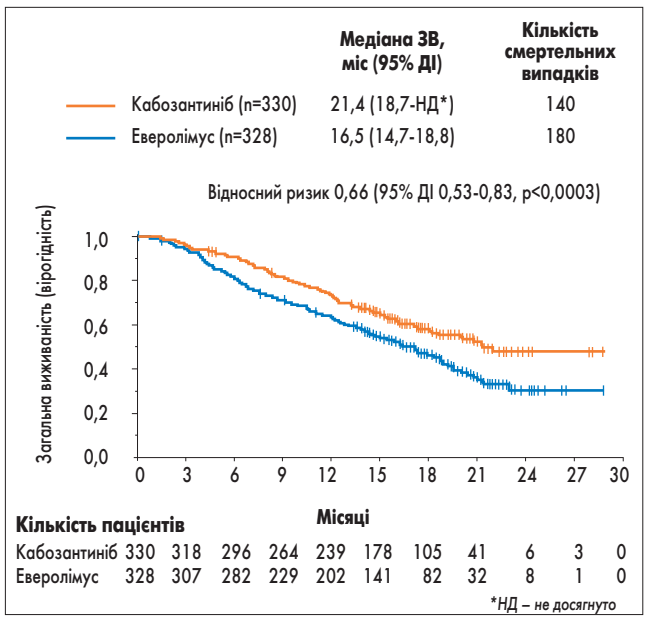


Рис. 2. Загальна виживаність у пацієнтів з НКР при лікуванні кабозантинібом або еверолімусом

Підготувала ***Катерина Марушко***

Малоінвазивна хірургія сьогодні: завдання, проблеми та перспективи

З 1 січня 2020 р. українська медицина працюватиме за новими правилами на третинному рівні надання медичної допомоги. В умовах обмеженого фінансування процес реформування дуже повільний і складний. Корінна перебудова системи охорони здоров'я з її усталеними стереотипами передбачає командну роботу фахівців на всіх рівнях. Про стан української онкохірургії, реформу в цілому та пов'язані з нею невирішені питання розповів заступник головного лікаря з хірургічних питань Національного інституту раку (НІР), доктор медичних наук Анатолій Анатолійович Шудрак.

А.А. Шудрак

Малоінвазивна хірургія є одним з передових напрямів сучасної онкохірургії, який динамічно розвивається. Які завдання вона вирішує?

– Онкохірургія, зокрема малоінвазивна, має вирішувати два рівнозначних завдання: збереження шансів на одужання (віддалені онкологічні результати) та покращення якості життя пацієнта (косметичні та функціональні результати після операції). Результати багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували зіставні показники загальної та безрецидивної виживаності онкологічних пацієнтів, прооперованих із застосуванням лапаротомії або лапароскопії. Лапароскопічна хірургія дозволяє прискорити функціональне відновлення, зменшити тривалість перебування у стаціонарі та, відповідно, витрати на лікування пацієнтів. Крім того, у багатьох випадках застосування малоінвазивних методів дає змогу запобігти тяжким ускладненням. Наприклад, після лапароскопічних операцій з приводу раку прямої кишки у пацієнтів чоловічої статі зазвичай зберігаються еректильна функція та сечовипускання.

Як малоінвазивна хірургія використовується в НІР?

– Ще три роки тому в НІР щороку виконували лише декілька ендоскопічних операцій з приводу раку прямої кишки. На сьогодні спеціалісти закладу виконують понад сто таких операцій на рік. Цей показник міг би бути вищим, але такі втручання дорого коштують, зокрема через необхідність застосування одноразових витратних матеріалів. Щоб знизити витрати, НІР намагається розширювати співпрацю з виробниками обладнання для малоінвазивних втручань, проводить стажування лікарів у клініках Японії та Кореї. Найближчим часом НІР готується стати референтним центром не лише для України, а й для таких країн, як Болгарія, Грузія, Казахстан.

Яким був Ваш професійний шлях становлення як спеціаліста в галузі лапароскопічної хірургії?

– Я починав освоєння лапароскопічних методик ще тоді, коли в Україні це було неможливо. До нас приїжджали ділитися досвідом хірурги зі США, інших розвинених країн. Потім з'явилася можливість спостерігати за такими операціями в інтернеті, проводити тренувальні операції у ветеринарних лабораторіях на тваринах.

Загалом еру лапароскопічної хірургії в колоректальній онкології розпочали французький хірург Жоель Леруа та його колега зі США Мойзес Джейкобс. У 1990-х роках Ж. Леруа за допомогою лапароскопії вперше виконав тотальну мезоректумектомію при колоректальному раку (КРР), а М. Джейкобс провів правобічну геміколектомію. Відтоді минуло багато часу, проведено десятки досліджень, які довели, що лапароскопічна хірургія при КРР принаймні не гірша за оцінкою віддалених результатів, а за безпосередніми результатами перевершує відкриті операції.

Освоєння методики в Україні було складним. Лапароскопічну хірургію при КРР опанував і впровадив професор Микола Дмитрович Кучер. Як першопроходець він задав ритм розвитку цього напряму в нашій країні, незабаром з'явилися й інші новатори. Перші лапароскопічні операції з приводу раку товстої кишки тривали близько 7 год. А сьогодні у спеціалістів є НІР можливість вчитися, зокрема й за кордоном.

Коли я був головним хірургом Міністерства оборони, то заборонив у військовому госпіталі виконувати звичайні апендектомії, переконавши колег проводити всі втручання лапароскопічно. Я розпочав виконувати лапароскопічні операції у військовому госпіталі, залишив після себе учнів. Свій професійний шлях вже третій рік продовжую у НІР, де нещодавно було створено відділення малоінвазивної онкохірургії. В умовах дефіциту обладнання тут зібралися фахівці, які хотіли оволодіти методикою і розвивати свою майстерність. Наше відділення можна назвати гібридним: до його штату входять вісцеральний хірург, уролог, гінеколог і ендоскопіст. Зараз у ньому можна отримати допомогу відповідно до світових стандартів. У майбутньому, найімовірніше, відділення буде реорганізоване в кілька профільних.

При яких доброякісних і злоякісних захворюваннях органів черевної порожнини у НІР виконують малоінвазивні втручання?

– На сьогодні в нашій клініці лапароскопічну хірургію впроваджено при всіх злоякісних новоутвореннях органів грудної та черевної порожнин. Спеціалісти закладу виконують лапаро- і торакоскопічні втручання у пацієнтів з раком стравоходу, легені, пухлинами середостіння, шлунка, підшлункової залози, печінки при первинному (гепатоцелюлярна карцинома) та метастатичному ураженні, пухлинами сечового міхура, передміхурової залози, жіночої статевої системи (золотий стандарт лікування в гінекології – 90% пухлин оперувати лапароскопічно), усіма захворюваннями товстої кишки, також виконуємо резекцію нирок. Абдомінальний етап операції з приводу раку стравоходу спеціалісти відділення малоінвазивної онкохірургії виконують лапароскопічно, а торакальний – поки що відкритим способом. Сподіваюся, що протягом цього року торакальний етап почнемо виконувати також лапароскопічно.

Яка роль неоад'ювантної терапії при колоректальному раку? Які схеми неоад'ювантної терапії використовуються в поєднанні з малоінвазивними втручаннями?

– Неоад'ювантна терапія – це стандартна методика, що використовується як при відкритих, так і при лапароскопічних операціях. Наприклад, при раку шлунка у всьому світі перед операцією пацієнтам виконують діагностичну лапароскопію, проводять декілька курсів хіміотерапії (якщо це показано) і лише тоді видаляють шлунок. Втім в Україні цієї тактики дотримуються далеко не всі спеціалізовані заклади, навіть за наявності лапароскопічних стійок. Багато українських стандартів лікування написані 10-20 років тому, деякі з них досі не перезатверджені, а ті, що пройшли схвалення, не завжди є обов'язковими для виконання і можуть ігноруватися на місцях. Ця надмірна традиційність, закостенілість нашої медицини та подекуди небажання лікарів самовдосконалюватись і розвиватись часто призводять до небажаних результатів. Я вже не молодий хірург, але беру участь у міжнародних конгресах, відвідую лекції, вивчаю іноземні мови, не вважаючи це марною тратою часу. Мене дивує, коли молодим фахівцям не цікавий професійний розвиток. Вважаю, що треба постійно навчатися та використовувати в своїй практиці міжнародні стандарти. Саме через це мені подобаються пропозиції Міністерства охорони здоров'я користуватися міжнародними стандартами, перекладати, затверджувати їх у своїх медичних закладах, що раніше було заборонено. Зараз національні стандарти по суті є анульованими.

Я завжди був прихильником реформ. Критикувати можна будь-яку реформу, проте над її втіленням необхідно працювати. Адже якщо ми нічого не змінимо, то матимемо колапс, непритомність, кому галузі.

Як різняться найближчі та віддалені результати (зокрема якість життя) у разі використання малоінвазивних і відкритих втручань при злоякісних новоутвореннях травного тракту?

– Немає різниці у віддалених результатах між групами пацієнтів, яких оперували лапароскопічно або відкритим способом. Але різниця в безпосередніх результатах істотна. Уявімо, що в одній палаті на сусідніх ліжках лежать два пацієнти, одному з них виконана лапароскопічна, іншому – відкрита операція. Перший пацієнт, образно кажучи, виходить з реанімації власними ногами, другого вивозять на каталці; перший починає їсти в день операції, другий – через 3 дні; першого випишуть з лікувального закладу на 3-тю добу, другого, у кращому випадку, – на 7-му-10-ту добу. У хворого, прооперованого відкритим способом, протягом півроку існує ризик розвитку післяопераційної грижі, для видалення якої потрібна відповідна операція, причому вартість сіток для пластики чимала.

Які переваги та недоліки мають нові модифікації малоінвазивних технік?

– Різновидами таких лапароскопічних втручань є операція з єдиного лапароскопічного доступу (SILS), вилучення резектованого матеріалу через природний отвір (NOSE) та транслюмінальна ендоскопічна хірургія через природні отвори (NOTES). Думки з приводу цих методик є досить суперечливими. Вони дуже складні технічно, потребують ще дорожчого устаткування і більше часу. Єдиною чітко доведеною користю цих втручань є косметичний ефект: коли замість трьох або чотирьох розрізів розмірами 0,5-1,0 см їх немає взагалі (NOTES) або виконується один маленький розріз через пупкове кільце. Однак у технічному виконанні ці методики є набагато складнішими. Більшість хірургів, які оперують лапароскопічним способом, вважають вищезгадані методики такими, що вже не можуть мати розвитку, проте є й прихильники, які намагаються їх удосконалювати. Фахівці відділення малоінвазивної онкохірургії не виконують SILS у чистому вигляді. Ми можемо виконувати NOTES і NOSE або їх елементи, але розвиток цих напрямів в усьому світі ситуативний, має обмежений ресурс. Дуже мало центрів, які асоціюють себе з цими методиками.

Яка роль трансанальної тотальної мезоректумектомії при раку прямої кишки?

– Нині у світі триває жвава дискусія щодо доцільності виконання трансанальної тотальної мезоректумектомії при раку прямої кишки. Є абсолютні прихильники, скептики та нейтрально налаштовані особи, до яких належу і я. На мій погляд, трансанальна тотальна мезоректумектомія є вузько обмеженою операцією, яку потрібно виконувати лише у певних пацієнтів. Вона технічно дуже складна і потребує дорогого устаткування. В Україні виконати таку операцію так, як проводять її у світі, технічно неможливо, адже в нашій країні навіть не зареєстрований аспіратор-іригатор, який потрібен для неї. Тож хоча у нас є блискучі хірурги, але реалізуватися на 100% вони не можуть, оскільки не мають об'єктивних можливостей для досягнення піку своїх умінь і навиків.

Як розвиваються хірургічні інструменти для малоінвазивних втручань?

– Сьогодні все більшого розвитку набуває роботична хірургія. При цьому хірург лише керує за допомогою пульта роботом-маніпулятором, а той виконує саме втручання. Ці технології в світі мають величезний розвиток. Ми, напевно, є останньою країною в Європі, яка не має жодної системи роботичної хірургії. Іспанія, Франція, Італія, Велика Британія та більшість інших європейських країн мають в своєму арсеналі більше десятка роботичних систем, навіть Російська Федерація має їх близько 15-20. На перший план у цьому питанні виступає ціна – більше 1 млн доларів коштує сама платформа, а її обслуговування – понад 100 тис. доларів на рік плюс вартість витратних матеріалів. Наскільки це потрібно? Через 10-15 років лапароскопічна хірургія у світі стане другосортною. Роботична хірургія більш надійна, характеризується меншим ризиком для пацієнта, більшим комфортом, проте більш витратна. Якщо раніше проводили дослідження, у яких порівнювали операції, виконані відкритим способом і лапароскопічно, то сьогодні проводять дослідження, у яких оцінюють операції, виконані роботом і хірургами-лапароскопістами. Поки переваги на боці робота.

Вартість роботичних операцій висока, але скільки коштує людське життя? Порівнювати ці аспекти не можна. Ми повинні робити все, щоб надати послугу максимально безпечно, з найбільшим комфортом для пацієнта і запобігти більшості проблем, які можуть виникнути після оперативного втручання. Тому ще раз наголошую: лапароскопія не є даниною моді і не є самоціллю. Коли ми будемо мати роботів у Києві, наприклад, в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, Олександрівській клінічній лікарні та НІР, тоді ми зможемо заявити про європейський рівень нашої медичної галузі.

На завершення цієї розмови на чому Ви хотіли сфокусувати увагу наших читачів?

– З моменту реалізації реформи серед онкохірургів розпочнеться конкуренція, і виграє лише той фахівець, який володітиме високими технологіями. Оскільки страхові компанії сплачуватимуть повну або часткову вартість надання медичної послуги, то пацієнт матиме право вибору лікувального закладу і, безсумнівно, обере той, де дотримуються європейських стандартів. Лікарі, які не хочуть розвиватися, залишаться біля розбитого корита. Саме тому я продовжую їздити по регіонах і вчити молодих фахівців.

Стереотипи, які склалися в Україні, вже час змінювати. Зламати їх може тільки реформа, тому потрібно домогтися її виконання. Вже зараз потрібно готуватися до її втілення та думати про те, яким буде майбутнє. Сьогодні розвиток лікарів, крок за кроком, є життєвою необхідністю.

Підготувала ***Наталія Терещенко***

Рибоцикліб у лікуванні HR+ HER2-негативного раку грудної залози у жінок у постменопаузі

Метастатичний рак грудної залози (мРГЗ) – невиліковне захворювання, тож метою ведення таких пацієнток є оптимізація тривалості та якості життя. За останні 2 роки найважливішим досягненням у лікуванні люмінального підтипу РГЗ стало впровадження у клінічну практику нового класу препаратів – інгібіторів циклінзалежних кіназ 4/6 (CDK4/6), зокрема рибоциклібу.

Роль сигнального шляху CDK4/6 у канцерогенезі

Злоякісні новоутворення характеризуються аномальною проліферацією клітин та порушенням контролю клітинного циклу, різні фази якого регулюють різні комплекси циклін-CDK (рис. 1). Перехід від фази G1 (підготовка до синтезу ДНК) до фази S (синтез ДНК) регулює сигнальний шлях циклін D-CDK4/6-p16-pRb (скорочено – CDK4/6), який забезпечує умови для належного росту та поділу клітин. У цьому шляху циклін D є ключовою точкою входу, в якій сходяться різні сигнальні шляхи, що регулюють мітоз та зупинку росту клітин. У відповідь на мітогенні стимули збільшується рівень цикліну D, який зв'язується з CDK4 або CDK6. Утворений активний комплекс циклін D-CDK4/6 фосфорилює протеїн ретинобластоми (pRb), що зменшує пригнічувальну дію pRb на транскрипційний фактор E2 (E2F). Потім вивільнення E2F активує транскрипцію генів, необхідних для переходу фази G1 у фазу S і продовження клітинного циклу. Негативним регулятором комплексу циклін D-CDK4/6 є туморсупресорний протеїн p16, який забезпечує нормальне старіння клітини та обмежує кількість її поділів.

При багатьох злоякісних новоутвореннях сигнальний шлях CDK4/6 надмірно активується у пухлинних клітинах, що призводить до їх безконтрольного росту та поділу. При позитивному за гормональними рецепторами (HR+) РГЗ активація цього сигнального шляху асоціюється з резистентністю до гормональної терапії [1, 2].

Сигнальний шлях CDK4/6 може активуватися внаслідок висхідних онкогенних мутацій. Крім того, білок p16 часто інактивується внаслідок делеції, точкової мутації або транскрипційного сайленсингу шляхом метилювання. Також можуть спостерігатись ампліфікація генів *CDK4* та *CCND1* (кодує синтез цикліну D1) і гіперекспресія білка цикліну D (наприклад, внаслідок транслокацій або інверсій в 11 хромосомі).

Отже, важлива роль сигнального шляху CDK4/6 у розвитку та прогресуванні раку робить його дуже перспективною терапевтичною мішенню.

Механізм дії

Рибоцикліб (Kisqali®, Novartis, Швейцарія) – пероральний високоселективний низькомолекулярний інгібітор CDK4/6, який у субмікромолярних концентраціях забезпечує зупинку розвитку різних типів pRb-позитивних ракових клітин. Препарат продемонстрував ефективність *in vitro* та *in vivo* стосовно злоякісних новоутворень, у розвитку яких беруть участь різні онкогенні сигнальні шляхи. Отже, рибоцикліб має значний потенціал у лікуванні широкого спектра pRb-позитивних пухлин, особливо тих, які мають активований сигнальний шлях CDK4/6-pRb. *In vivo* рибоцикліб пригнічував ріст таких pRb-позитивних пухлин, як нейробластома, естроген-рецептор-позитивний (ER+) РГЗ, ліпосаркома, меланома та злоякісна рабдоїдна пухлина. На моделі мантійноклітинної лімфоми Jeko-1 рибоцикліб забезпечував повну регресію пухлини у дозах, зіставних із такими у разі його клінічного застосування, при цьому спостерігалася висока залежність ефекту від збереженої активності CDK4/6 [1, 2].

Рибоцикліб схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США (березень 2017 р.) та Європейським агентством із лікарських засобів (EMA; серпень 2017 р.) для застосування у комбінації з інгібітором ароматази (летрозолом, анастрозолом) у лікуванні місцевопоширеного або метастатичного HR+ РГЗ, негативного за експресією рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2-). У клінічному дослідженні, на результатах якого ґрунтувалося схвалення FDA та EMA, рибоцикліб значно подовжував виживаність без прогресування (ВБП; 25 vs 16 міс) у жінок у постменопаузі.

Доклінічна фармакодинаміка

Протипухлинну активність рибоциклібу вивчали на моделі ксенотрансплантату з транслокацією t(11;14) *CCND1*, ріст якого залежить від незміненої активності сигнального шляху CDK4/6. Рибоцикліб у дозах 75 та 150 мг/кг перорально 1 р/добу забезпечував значну регресію пухлини, не впливаючи на масу тіла. У результаті застосування препарату у дозах 75 та 150 мг досягнуто майже повне (80-100%) пригнічення pRb протягом 24-годинного інтервалу між прийомами, що супроводжувалося повною регресією пухлини [2].

Активуючі мутації в гені *PIK3CA* є онкогенними драйверами при багатьох типах раку, зокрема вони наявні у 40% пацієнтів з ER+ РГЗ. Кінази CDK4/6 є важливими медіаторами принаймні одного низхідного ефектора сигнального шляху PIK3C/протеїнкіназа B (AKT)/mTOR, оскільки активація цього шляху призводить до зростання рівнів білка CCND1 внаслідок підвищення експресії мРНК і стабільності білка. На моделі ER + PIK3CA-мутантного ксенотрансплантату MCF-7 вивчали ефекти поєднаного застосування рибоциклібу з α-селективним інгібітором PI3KC алпелісибом або інгібітором mTOR еверолімусом. Призначені окремо рибоцикліб, алпелісиб та еверолімус забезпечували помірну регресію пухлини (-9, -15 та -21% відповідно), натомість ефективність комбінації рибоциклібу з алпелісибом або еверолімусом була значно вищою (регресія -57 та -49% відповідно). На моделі ER+ РГЗ (клітинна лінія отримана від пацієнтки з пухлиною, чутливою до летрозолу) одночасне застосування рибоциклібу та нестероїдного інгібітора ароматази летрозолу забезпечувало повну стабілізацію пухлини, а додавання третього препарату – панінгібітора PI3K бупарлісибу – асоціювалося з регресією пухлини та затримкою її росту навіть після припинення лікування [2].

Клінічна фармакодинаміка

У дослідженні I фази у пацієнтів із солідними пухлинами та лімфомами, які отримували рибоцикліб за схемою 3 тижні лікування – 1 тиждень перерви, за допомогою імуногістохімічного дослідження оцінювали фармакодинамічні біомаркери Ki67 та фосфорильований pRb у біоптатах шкіри (до початку лікування та на 15-й день 2-го циклу) і пухлини (до початку лікування та на 15-й день 1 або 2-го циклу). У біоптатах шкіри відзначалося зниження Ki67 при застосуванні всіх досліджуваних доз із більш вираженим ефектом для доз ≥400 мг/добу. У біоптатах пухлини Ki67 знижувався із підвищенням дози рибоциклібу. В іншому дослідженні встановлено, що рибоцикліб у дозах 400 та 600 мг/добу зменшує кількість Ki67-позитивних пухлинних клітин на 96 та 92% відповідно, що супроводжується зниженням експресії *CDK4, CDK6, CCND2, CCND3* та *CCNE1* [2].

Ефективність

На сьогодні MONALEESA-2 є найбільш масштабним дослідженням ефективності рибоциклібу у першій лінії терапії HR+ HER- РГЗ у жінок у постменопаузі. У цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази взяли участь 223 клінічні центри 29 країн. Пацієнток (n=668) рандомізували 1:1 для лікування рибоциклібом (600 мг/добу циклами 3 тижні терапії – 1 тиждень перерви) + летрозол (2,5 мг/добу) або плацебо + летрозол.

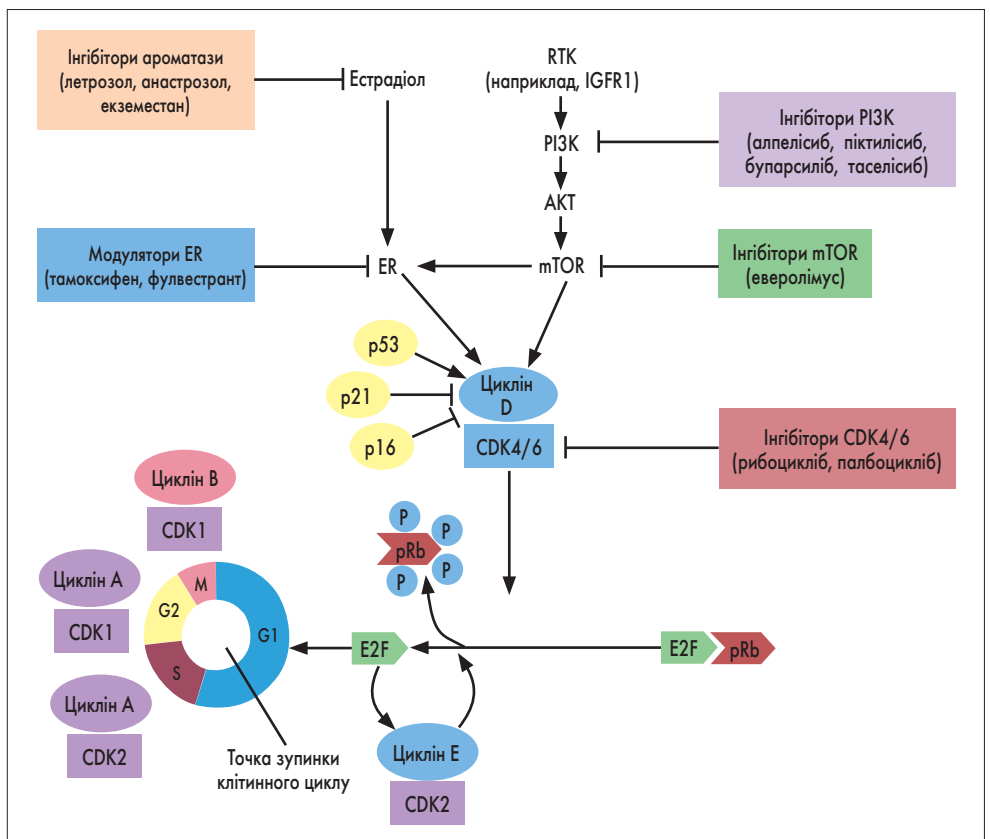
Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування; вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність, загальну частоту відповіді, показник клінічної користі та безпеку.

Запланований проміжний аналіз (29 січня 2016 р.) показав, що рибоцикліб у комбінації з летрозолом значно подовжував ВБП порівняно з плацебо + летрозол. Медіана ВБП у групі рибоциклібу + летрозол не була досягнута, натомість у групі плацебо + летрозол вона становила 14,7 міс (зниження ризику прогресування або смерті на 44% при лікуванні рибоциклібом). У пацієнток віком 65 років та старше ризик прогресування або смерті знижувався на 39%, у жінок молодше 65 років – на 48% (рис. 2) [3].

Лікування рибоциклібом + летрозол асоціювалося з тенденцією до досягнення більш швидкої відповіді порівняно з плацебо + летрозол. Після 6 міс терапії рання відповідь була досягнута у 37,2% пацієнток групи рибоциклібу та у 23,2% хворих групи плацебо (рис. 3). Крім того, у групі рибоциклібу загальний об'єм пухлинних вогнищ зменшувався значно більше порівняно з групою плацебо (рис. 4). Середня тривалість відповіді становила 26,7 міс (95% ДІ 24,0 – не досягнуто) при лікуванні рибоциклібом + летрозол; цей показник був 18,6 міс (95% ДІ 14,8-23,1) для жінок, які отримували плацебо + летрозол (рис. 5). Після 24 міс терапії вірогідність ВБП становила 60% у групі рибоцикліб + летрозол порівняно з 35% у групі плацебо + летрозол [4].

Після 8 тижнів лікування РГЗ-асоційований біль зменшився на 26% у групі рибоциклібу + летрозол проти 15% у групі плацебо + летрозол. При цьому клінічно значиме зменшення болю (>5 балів) було досягнуто лише у групі рибоциклібу (-6,3 бала), на відміну від групи плацебо (-2,7 бала) [4].

У квітні 2018 р. були опубліковані оновлені результати MONALEESA-2 [5]. Згідно з даними другого проміжного



Примітка: RTK – рецептори тирозинкінази; IGFR1 – рецептор інсуліноподібного фактора росту 1; PI3K – фосфоінозитид-3-кіназа; AKT – протеїнкіназа B; ER – рецептори естрогенів; mTOR – мішень рапаміцину ссавців; p53, p21, p16 – туморсупресорні білки; pRb – протеїн ретинобластоми; CDK – циклінзалежна кіназа; E2F – транскрипційний фактор E2.

Рис. 1. Роль комплексів циклін-CDK у клітинному циклі

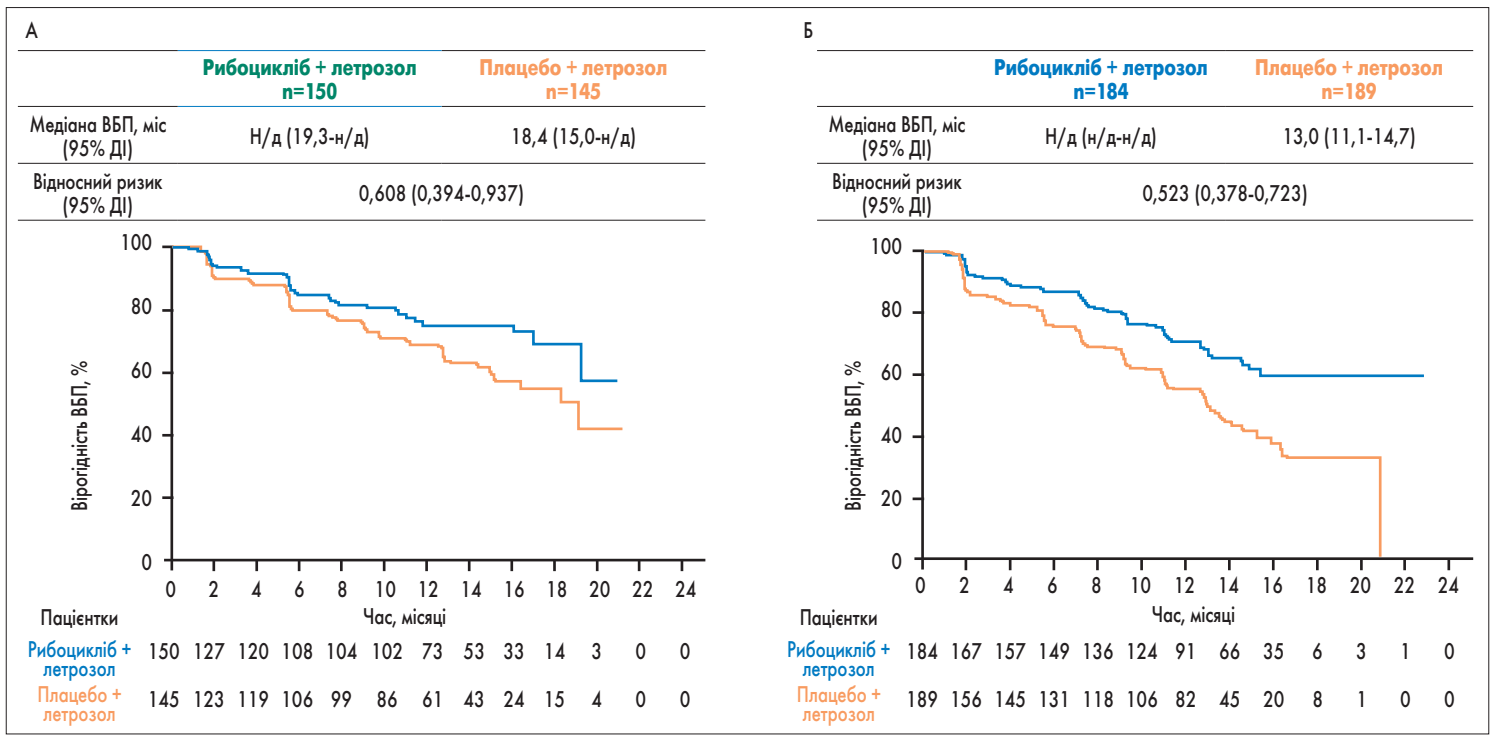


Рис. 2. Криві ВБП при лікуванні рибоциклібом + летрозол або плацебо + летрозол у пацієнток віком ≥65 років (А) та <65 років (Б)

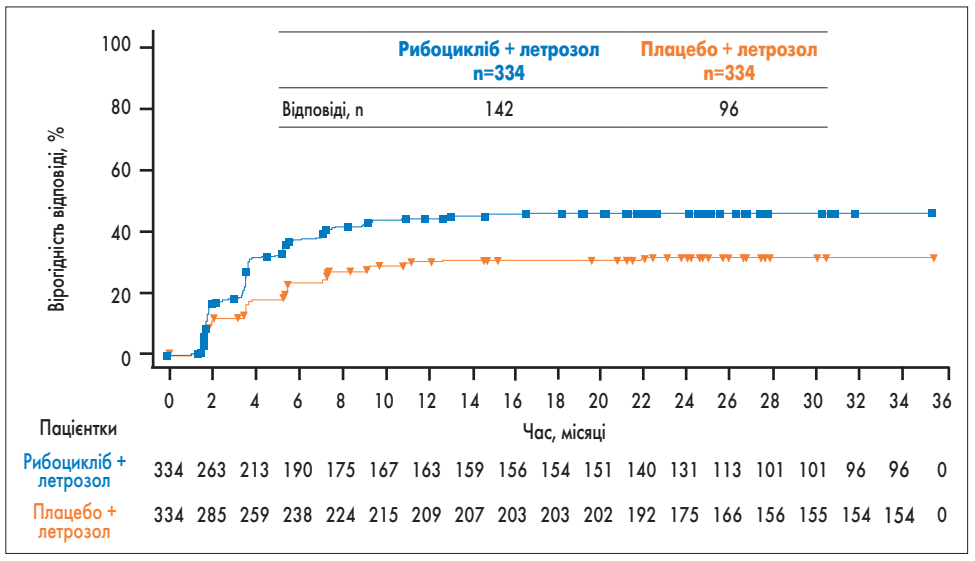


Рис. 3. Час до відповіді на лікування рибоциклібом + летрозол або плацебо + летрозол

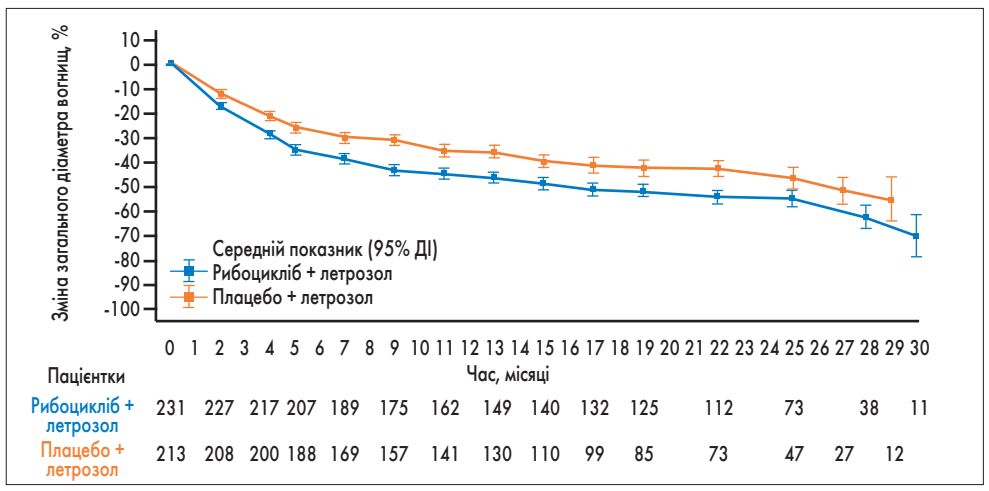


Рис. 4. Вираженість відповіді пухлини

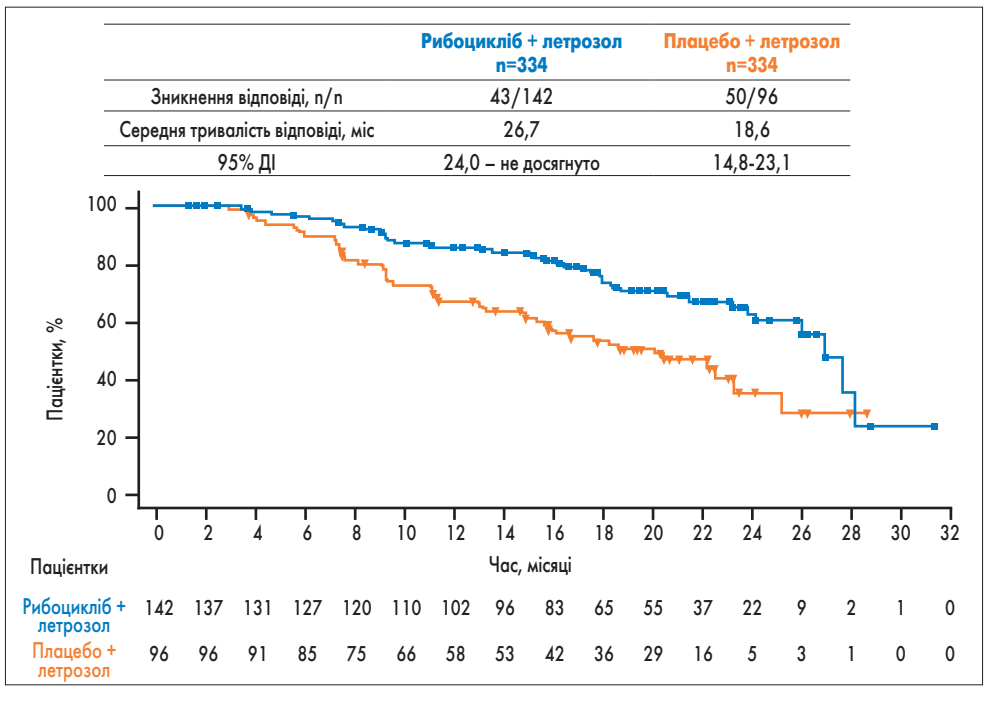


Рис. 5. Тривалість відповіді у пацієнток із повною або частковою відповіддю

У дослідженні MONALEESA-2 небажаними подіями, які зареєстровано принаймні у 35% хворих, були нейтропенія (74,3% у групі рибоциклібу та 5,2% у групі плацебо), нудота (51,5 та 28,5% відповідно), інфекції (50,3 та 42,4%), патологічна втома (36,5 та 30,0%) і діарея (35,0 та 22,1%). Більшість цих подій (крім нейтропенії) мали 1 або 2 ступінь тяжкості. Найчастішими небажаними подіями 3 або 4 ступеня тяжкості (>5% пацієнток) були нейтропенія (59,3% у групі рибоциклібу та 0,9% у групі плацебо), лейкопенія (21,0 та 0,6% відповідно), гіпертензія (9,9 та 10,9%), підвищення рівня аланінамінотрансферази (9,3 та 1,2%), лімфопенія (6,9 та 0,9%) і підвищення рівня аспартатамінотрансферази (5,7 та 1,2%). Фебрильна нейтропенія спостерігалась у 5 пацієнток (1,5%) групи рибоциклібу; у групі плацебо таких випадків не було. Інфекції розвинулись у 168 (50,3%) пацієнток групи рибоциклібу та у 140 (42,4%) групи плацебо; це були переважно інфекції сечових шляхів (10,8 та 8,2% відповідно) і верхніх дихальних шляхів (10,5 та 10,6%) 1 або 2 ступеня тяжкості. У двох пацієнток групи рибоциклібу (0,6%) спостерігались інфекції сечових шляхів 3 ступеня. Випадків інфекції 4 ступеня тяжкості не зареєстровано. У 9 пацієнток (2,7%) групи рибоциклібу виявлено подовження QTcF (інтервалу QT, обчисленого за формулою Fridericia) >60 мс порівняно з вихідним показником та в 11 пацієнток (3,3%) зафіксований принаймні один QTcF тривалістю >480 мс. Більшість цих пацієнток продовжували приймати рибоцикліб у дозі 600 мг без перерви у лікуванні [2].

За результатами останнього проведеного у ході дослідження MONALEESA-2 аналізу небажаних подій при застосуванні рибоциклібу не виявлено будь-яких нових сигналів щодо безпеки та не відзначено кумулятивної токсичності [4].

Висновки

У пацієнток із HR+ HER- РГЗ пізніх стадій перша лінія терапії рибоциклібом + летрозол значно подовжує ВБП, при цьому користь від лікування зберігається протягом принаймні 26,4 міс. Значне покращення показників ВБП при застосування рибоциклібу спостерігалось у пацієнток усіх підгруп, зокрема вікової категорії ≥65 років. Рибоцикліб характеризується прийнятним профілем безпеки та не проявляє кумулятивної токсичності. Більшість небажаних явищ виникають на початку лікування і легко піддаються корекції. Застосування комбінації рибоцикліб + летрозол покращує якість життя пацієнток і значно зменшує біль, асоційований із РГЗ.

Література

1. Tripathy D. et al. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. Cancer Res 2017; 23 (13); 3251-62.
2. Curigliano G. et al. Pharmacokinetic drug evaluation of ribociclib for the treatment of metastatic, hormone-positive breast cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 May; 13 (5): 575-581.
3. Sonke G.S. et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018 Feb; 167 (3): 659-669.
4. Janni W. et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018 Feb 5.
5. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology. Published Online April 27, 2018.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Безпека та переносимість

У дослідженні I фази (132 пацієнти; тривалість застосування рибоциклібу 1-128 тижнів, у середньому 8 тижнів) найчастішими гематологічними небажаними подіями, потенційно пов'язаними з лікуванням, були нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія. Нейтропенія (переважно 2 ступеня) розвивалася приблизно на 15-й день і зазвичай зникала через 7-14 днів після призупинення лікування. Необхідність у підтримувальній терапії факторами росту виникала лише в поодиноких випадках. Найчастішими негематологічними небажаними подіями (частота ≥25%; будь-якого ступеня) були патологічна втома, нудота та блювання [2].

аналізу, проведеного у середньому після 26,4 міс спостереження, медіана ВБП становила 25,3 міс (95% ДІ 23,0-30,3) у групі рибоциклібу + летрозол та 16 міс (95% ДІ 13,4-18,2) у групі плацебо + летрозол, що відповідало зниженню ризику прогресування хвороби або смерті на 43% ($p=9,63\times10^{-8}$). Користь від лікування рибоциклібом зберігалася незалежно від мутаційного статусу *PIK3CA* та *TP53*, загального рівня pRb, Ki67, експресії білка p16, а також рівнів мРНК *CDKN2A, CCND1* та *ESR1*. Ефективність рибоциклібу була більш вираженою у пацієнток із незміненими генами рецепторної тирозинкінази, ніж у хворих із відповідними мутаціями.

Аналіз даних пацієнток різних підгруп показав значно вищу ефективність лікування рибоциклібом + летрозол порівняно з плацебо + летрозол стосовно ВБП незалежно від віку та расової належності пацієнток, статусу ECOG, статусу HR, наявності метастазів у легенях, печінці або кістках, попередньої гормональної чи хіміотерапії.

Частота об'єктивної відповіді у загальній популяції дослідження становила 42,5% у групі рибоциклібу + летрозол проти 28,7% у групі плацебо + летрозол, у пацієнток із вогнищами, які можна було виміряти до початку лікування, – 54,5 vs 38,8% відповідно.

Протягом періоду спостереження було зафіксовано 116 випадків смерті (50 – у групі рибоциклібу + летрозол та 66 – у групі плацебо + летрозол). Попри те що дані щодо загальної виживаності не є остаточними, отримані у дослідженні показники свідчать про зниження ризику смерті з будь-яких причин на 35% у групі рибоцикліб + летрозол.

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 пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТС L01X E11.

Показання.

Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК).

Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту 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.

Саркома м'яких тканин.

Дуже часто: пухлинна біль; нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; зниження апетиту, включаючи анорексію; гіпоальбумінемія; дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі; стоматит; зміна кольору волосся; гіпопігментація шкіри; ексфоліативний висип; підвищена втомлюваність; зменшення маси тіла.

Часто: інфекції ясен; гіпотиреоїдизм; дегідратація; безсоння; запаморочення; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя); кашель; дисфонія; носові кровотечі; легеневі кровотечі; диспное; пневмоторакс; гикавка; диспепсія; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; анальна кровотеча; кровотечі ротової порожнини; алопеція; еритема; свербіж; сухість шкіри; гіпергідроз; порушення з боку нігтів; біль у скелетно-м'язовій системі; міальгія; м'язові спазми; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; озноб; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази; зміна рівня холестерину крові; підвищення рівня білірубіну крові; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня альбуміну крові.

Нечасто: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром); гіпомагніземія; парестезія; церебральний інфаркт; сонливість; відшарування/розрив сітківки; інфаркт міокарда; кровотечі, кровохаркання; орофарингіальний біль; бронхіальна кровотеча; ринорея; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; фістула шлунково-кишкового тракту; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; перитоніт; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; порушення печінкової функції; висипання; синдром долонно-підошовної еритродизестезії; реакції фоточутливості; висипання папульозні; виразки шкіри; артралгія; протеїнурія; менорагія; вагінальна кровотеча; астенія; запалення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Рідко: інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт.

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.

Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. Номер свідоцтва UA/12035/01/01, UA/12035/01/02. Наказ МОЗ № 127 від 23.02.2012.

Література:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Вотрієнт. **2.** http://www.votrient.com/

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

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

839088/VOR/1117/A3/1

NOVARTIS

Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/K

До недавнего времени прогноз для пациентов с метастатической меланомой оставался неблагоприятным. Так, 5-летняя выживаемость составляла 6%, а медиана общей выживаемости (ОВ) – 7,5 мес. Значительный прогресс в лечении больных с метастатической формой меланомы связан с пониманием ее молекулярных механизмов, изучение которых позволило изменить подход к терапии. Новые терапевтические опции позволили значительно увеличить продолжительность жизни, следовательно актуальным аспектом стало качество жизни этих пациентов.

Первым препаратом, продемонстрировавшим долговременную клиническую эффективность у пациентов с меланомой на поздних стадиях независимо от молекулярного профиля, стало антитело, нацеленное на цитотоксический Т-лимфоцитарный протеин (анти-CTLA-4), – ипилимумаб. Применение комбинации ингибиторов BRAF и MEK (ингибиторы BRAF/MEK), а также режимов терапии на основе ингибиторов PD-1 продемонстрировало значительное улучшение клинических исходов в исследованиях III фазы у пациентов с метастатической меланомой, однако длительность наблюдения в этих исследованиях была ограничена 2 годами. Предполагалось, что таргетная терапия будет связана с быстрым ухудшением состояния и смертью после развития вторичной резистентности, однако данные крупных долгосрочных рандомизированных исследований отсутствуют. В связи с расширением возможностей терапии BRAF V600-положительной меланомы актуальным является определение группы пациентов, для которой лечение будет наиболее эффективным.

Комбинация дабрафениба и траметиниба обеспечивала увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF в рандомизированных исследованиях II и III фазы у пациентов с неоперабельной меланомой IIIC стадии или метастатической меланомой IV стадии и мутацией BRAF V600E/K. Комбинированная терапия была сопряжена со снижением частоты гиперпролиферативных поражений кожи (плоскоклеточный рак, кератоакантома) по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF, на фоне комбинированной терапии напротив чаще наблюдалось развитие пирексии.

Последний анализ рандомизированного исследования III фазы COMBI-d, в котором сравнивали эффективность комбинации дабрафениб + траметиниб и дабрафениба в сочетании с плацебо, дал такие результаты: медиана ВБП составила 11,0 и 8,8 мес (относительный риск – ОР – 0,67; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,53-0,84; Р 0,0004), медиана ОВ – 25,1 и 18,7 мес (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92; Р 0,0107), а 2-летняя ОВ – 51 и 42% соответственно. Эти результаты подтвердили данные первичного анализа COMBI-d и согласуются с результатами рандомизированного исследования III фазы COMBI-v. Наиболее длительный период наблюдения (медиана 45,6 мес) был зарегистрирован в рандомизированном исследовании II фазы BRF113220 (часть С), в котором сравнивали эффективность применения дабрафениба в комбинации с траметинибом (n=54) и монотерапии дабрафенибом (n=54). У пациентов группы комбинированной терапии 2- и 3-летняя ВБП составила 25 и 21%, а 2- и 3-летняя ОВ – 51 и 38% соответственно. В настоящее время установлено, что эффективность лечения при метастатической меланоме может различаться в зависимости от исходных характеристик пациента. Объединенные данные этих исследований показали, что нормальный исходный уровень сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и поражение метастазами <3 органов являются благоприятными факторами. У пациентов с наличием этих факторов 2-летняя ВБП и ОВ достигали 46 и 75% соответственно. Текущий анализ исследования COMBI-d подтверждает это: самый высокий показатель 3-летней ОВ наблюдался у пациентов с нормальным значением ЛДГ и метастазами менее чем в 3 органах после комбинированной (у 62%) и монотерапии (у 45%; рис. 1). Таким образом, комбинированная терапия позволяет достичь большей выживаемости в случае наличия благоприятных прогностических факторов. Даже у пациентов с исходным уровнем ЛДГ выше порогового на фоне комбинированной терапии 3-летняя выживаемость была выше (25% против 14%; рис. 2).

Период наблюдения в исследовании COMBI-d (3 года) является наиболее продолжительным среди исследований III фазы по изучению комбинированной анти-BRAF/MEK терапии. Этапный анализ подтверждает долгосрочную клиническую эффективность и хорошую переносимость дабрафениба в комбинации с траметинибом у ранее нелеченных пациентов с BRAF V600E/K-положительной метастатической меланомой. Стоит отметить, что эти данные опровергают предположение о том, что у большинства пациентов, получавших ингибиторы протеинкиназы, быстро развивается вторичная резистентность. На 3-м году наблюдения комбинированная терапия продолжала демонстрировать значительное преимущество (ВБП – 22% против 12%, ОВ – 44% против 32%). В то время как многие пациенты, преодолевшие порог 3-летней выживаемости, продолжали получать дабрафениб и траметиниб, 12% пациентов, изначально получавших один лишь дабрафениб, перешли на комбинированное лечение [1].

В этом исследовании 3-летняя ОВ на фоне комбинированной терапии (44%) подтверждает полученные ранее результаты (рандомизированное исследование II фазы BRF113220, 3-летняя ОВ – 38%).

Подгруппа	n	ОВ (95% ДИ) 2 года	ОВ (95% ДИ) 3 года	ОР (95% ДИ)
Дабрафениб + траметиниб	76	68% (56-77)	62% (49-72)	0,63 (0,41-0,99)
Дабрафениб + плацебо	96	61% (51-70)	45% (35-55)	

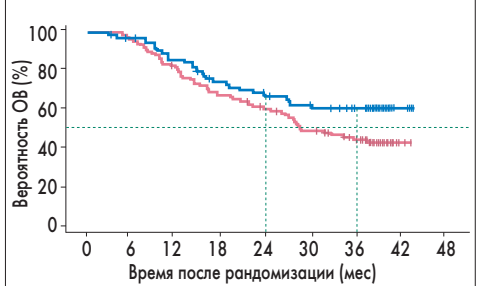


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в группах дабрафениба + траметиниба и дабрафениба + плацебо: подгруппа пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и <3 пораженными метастазами органами

Подгруппа	n	ОВ (95% ДИ) 2 года	ОВ (95% ДИ) 3 года	ОР (95% ДИ)
Дабрафениб + траметиниб	76	27% (17-38)	25% (15-36)	0,61 (0,41-0,89)
Дабрафениб + плацебо	71	17% (9-27)	14% (7-23)	

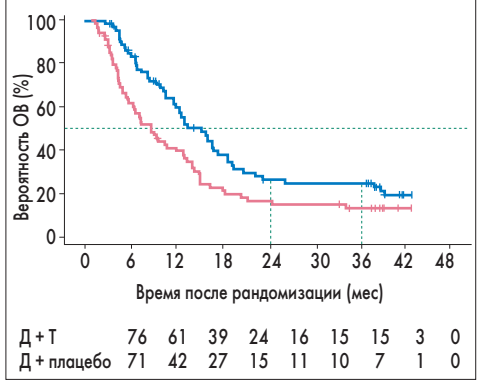


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в группах дабрафениба + траметиниба и дабрафениба + плацебо: подгруппа пациентов с повышенным уровнем ЛДГ

Двухлетняя ОВ (52%) сопоставима с таковой в рандомизированном исследовании COMBI-v (51%) и в объединенном анализе всех регистрационных исследований (53%) [2]. У пациентов, получивших любую системную терапию после прогрессирования заболевания, дальнейшее применение анти-PD-1 было сходным в группах комбинированной и монотерапии, а частота последующей терапии ипилимумабом была выше в группе монотерапии. Таким образом, более высокая 3-летняя ОВ у пациентов, получавших дабрафениб и траметиниб, обусловлена именно комбинированным лечением.

Прямое сравнение показателей выживаемости, полученных при изучении доступных в настоящее время методов лечения, следует осуществлять с осторожностью из-за различий в исходных характеристиках исследуемых групп, включая наличие мутации BRAF V600E/K, а также время проведения исследования (например, какие методы лечения были доступны для последующей терапии). Хотя прямые сравнительные исследования по применению таргетной и иммунотерапии отсутствуют, тем не менее основные клинические исследования могут определить тенденции для каждого класса лекарственных препаратов. Важно сбалансировать преимущества иммунотерапии анти-PD-1 (анти-CTLA-4) и комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK.

Продолжительность последующего наблюдения в ходе изучения эффективности анти-PD-1 иммунотерапии несколько уступает таковой в исследованиях, посвященных таргетной терапии. Ориентировочный показатель 3-летней ОВ в настоящее время доступен только для исследований более ранней фазы. В исследовании I фазы, в котором оценивали монотерапию ниволумабом у 107 ранее леченных пациентов с меланомой независимо от мутационного статуса BRAF и повышенным уровнем ЛДГ у 36% больных, 2-, 3- и 5-летняя ОВ составила 48, 42 и 34% соответственно. В исследовании I фазы терапия ниволумабом в сочетании с ипилимумабом у 53 пациентов с распространенной меланомой независимо от ранее проведенного лечения способствовала увеличению 3-летней ОВ до 68%. Однако следует отметить, что эти результаты являются предварительными, а в соответствующих рандомизированных исследованиях выявлено, что 2-летняя выживаемость составила 64% – меньше, чем в исследовании I фазы. По мере того, как в более крупных исследованиях, посвященных оценке анти-PD-1 терапии при метастатической меланоме, продолжается наблюдение, недавний метаанализ не продемонстрировал существенной разницы ОВ, обеспечиваемой ингибиторами BRAF/MEK и анти-PD-1.

В целом данные о доступных в настоящее время методах лечения свидетельствуют, что не только иммунотерапия может увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой. Хотя первоначальная клиническая активность (например, частота ответов) между этими терапевтическими классами различается, доля пациентов, преодолевших порог 3-летней выживаемости, может быть сходной, что должно быть подтверждено дополнительным анализом иммунотерапии, особенно у пациентов с BRAF-мутацией. Важно отметить, что плато выживаемости, полученное на фоне терапии ипилимумабом, еще не было достигнуто на фоне анти-PD-1-терапии и остается потенциальной целью для комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK.

Наиболее длительное наблюдение по оценке терапии ингибиторами BRAF/MEK среди исследований III фазы показало увеличение долгосрочной выживаемости на фоне терапии дабрафенибом в сочетании с траметинибом и ее хорошую переносимость у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Эти результаты подтверждают эффективность продолжительного лечения дабрафенибом в сочетании с траметинибом в качестве первой линии терапии для пациентов с распространенной BRAF V600-положительной меланомой. Тем не менее есть необходимость в создании более полной модели, которая включала бы прогностические факторы, молекулярные и/или иммунные маркеры для дальнейшего принятия решений относительно этой популяции пациентов. Последующее наблюдение в исследовании COMBI-d, запланированное на срок до 5 лет, обеспечит дальнейшее понимание преимуществ комбинированной терапии.

Данные по профилю безопасности дабрафениба в сочетании с траметинибом при длительном наблюдении были аналогичны полученным ранее; комбинированная терапия связана со снижением токсичности, связанной с парадоксальной активацией митогенактивированного протеинкиназного пути. Пирексия оставалась наиболее распространенным побочным эффектом комбинированной терапии, тем не менее она – управляемое нежелательное явление [3]. При последующем наблюдении частота ключевых нежелательных явлений, включая пирексию и вторичные злокачественные новообразования, изменилась незначительно. Это соответствует недавним сообщениям о том, что максимальное количество нежелательных явлений возникает в течение первых 6 мес лечения и в дальнейшем уменьшается.

Продолжение на стр. 24.

Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/K

Продолжение. Начало на стр. 23.

В дополнение к таким клиническим показателям, как скорость прогрессирования, частота ответа и выживаемость, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQoL), является важным фактором для пациентов с V600-положительной метастатической меланомой. В связи с этим в рамках исследования COMBI-d был проведен опрос (с использованием опросника QLQ-C30, разработанного Европейской организацией по изучению и лечению рака), касающийся HRQoL и выраженности симптомов заболевания у пациентов с меланомой и мутацией BRAF V600E или V600K, принимающих дабрафениб в сочетании с траметинибом и лишь один дабрафениб. Согласно его результатам, добавление траметиниба к дабрафенибу не приводило к ухудшению HRQoL пациентов. Наоборот, отмечено улучшение качества жизни больных, получающих комбинированную терапию, по сравнению с таковым пациентов, принимавших один лишь дабрафениб. Это наряду с увеличением ВБП подтверждает преимущество комбинированной терапии.

В начале исследования наиболее выраженным симптомом была боль, статистически и клинически значимое снижение выраженности которой отмечалось у пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом в сравнении с одним лишь дабрафенибом. Эти результаты подтверждают пользу, которую комбинация может обеспечить пациентам для снижения уровня дистресса, связанного с болью при метастатической меланоме. Напротив, уменьшение выраженности осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта чаще наблюдалось у пациентов, получавших дабрафениб в качестве монотерапии (например, диареи – 24% против 14%, рвоты – 20% против 14%). Как и сообщалось ранее, наиболее частым побочным эффектом при применении сочетания дабрафениб + траметиниб является пирексия, которая возникает примерно у половины пациентов (51% против 28%) [4].

Три клинических исследования III фазы продемонстрировали более высокую эффективность комбинированного ингибирования BRAF/MEK по сравнению с одним лишь ингибированием BRAF в отношении ОВ, ВБП и контроля роста опухоли. Проведенный анализ не только демонстрирует отсутствие значительного ухудшения HRQoL пациентов, получавших комбинированную терапию, но и свидетельствует об уменьшении выраженности нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов, получающих один лишь дабрафениб. Таким образом, комбинированная терапия более предпочтительна у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600, за исключением редких случаев, когда ингибитор MEK противопоказан.

Это первое исследование, в котором изучается влияние двух таргетных молекул на HRQoL у пациентов с распространенной или метастатической меланомой. Ранее проводился анализ HRQoL (с использованием опросника QLQ-C30) у пациентов с непереносимостью лечения или метастатической меланомой для трех новых терапевтических опций: ипилимумаба, дабрафениба и траметиниба в сравнении с химиотерапией. Результаты этих исследований показали умеренное снижение HRQoL у пациентов, получивших ипилимумаб в комбинации с дакарбазином или один лишь дакарбазин [5], тогда как дабрафениб и траметиниб в монорежиме напротив способствовали уменьшению выраженности симптомов, а значит – улучшению качества жизни [6].

Пациенты в рамках клинических исследований могут быть более мотивированны и, следовательно, более склонны сообщать о преимуществах терапии и переносить токсичность, связанную с лечением. Результаты этого анализа получены в ходе двойного слепого исследования, что обеспечивает более достоверную оценку ощущений пациентов. Исходные ответы пациентов были сопоставимы с эталоном Европейской организации по изучению и лечению рака QLQ-C30 для международной выборки пациентов со злокачественной меланомой III/IV стадии, т.е. популяция пациентов в этом исследовании может отражать характеристики популяции больных метастатической меланомой в целом.

Таким образом, применение комбинации траметиниба с дабрафенибом ассоциировано с более длительной выживаемостью пациентов с метастатической меланомой и мутацией V600. Преимуществами также являются улучшение качества жизни, связанное со здоровьем, и уменьшение выраженности боли на фоне терапии дабрафенибом в сочетании с траметинибом.

Литература

1. Long G.V. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. 2017.
2. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. J Clin Oncol 2016.
3. Grob J.J., Flaherty K., Long G.V. et al. Pooled analysis of safety over time and link between adverse events and efficacy across combination dabrafenib and trametinib (D+T) registration trials. J Clin Oncol 2016.
4. Schadendorf D. et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J of Cancer 2015.
5. Kotapati S., Francis S., Sherrill B.. Health related quality of life (HRQL) of patients receiving ipilimumab with dacarbazine as first-line treatment for unresectable stage III/IV melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2011.
6. Grob J.J., Amonkar M.M., Martin-Algarra S. et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality of life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with DTIC. Ann Oncol 2014.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Національний інститут раку
ГО «Українська спілка онкохірургів»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту»

20-21 вересня 2018 року, м. Київ

Конференція об'єднає провідних експертів з онкології з США, Польщі, Франції, Німеччини, Великобританії, країн Азії та України для обміну знаннями про новаторські дослідження, нововведення та найкращим практичним досвідом у лікуванні пацієнтів із злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту.

У рамках заходу будуть представлені оперативні втручання на шлунку, печінці та прямій кишці із застосуванням лапароскопії та роботохірургії за допомогою найсучаснішого робота Da Vinci Surgical System Xi останнього покоління (компанії Intuitive Surgery). Трансляцію здійснюватимуть з операційних Національного інституту раку та Університетської клініки Йонсей (Корея).

Місце проведення: конгрес-хол «Президент Готель», вул. Госпітальна, 12

Контакти оргкомітету:
E-mail: oncosurgery.ua@gmail.com;
www.surgical-oncology.com.ua;
www.facebook.com/oncosurgery.ua/

Тел.: +380 (44) 259 02 73

Лукашенко Андрій Володимирович – завідувач відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології Національного інституту раку

Ярослав Шпарик – лікар, науковець, інтелектуал

До 60-річчя від дня народження

Ювілей можна відзначати по-різному: як підсумок прожитих років і як планування наступної діяльності на базі минулих здобутків. Шістдесят років – це той ювілей, що надихає на перспективу. Особливо коли це стосується людини небуденної, працелюбної, якій є чим пишатися. Саме таким є наш ювіляр Ярослав Шпарик.

Народився Ярослав Шпарик 4 червня 1958 року у Львові в інтелігентній родині, що згодом проживала у м. Стрий. Батько Ярослава – Василь Шпарик – інженер, учасник Другої світової війни, про яку він написав цікаву книгу «Друга світова війна: Спогади і погляди фронтовика» (2013).

Очевидно, саме з сім'ї походить потяг до друкованого слова, традицію якого розвинув і збагатив Ярослав Васильович. Він закінчив із золотою медаллю Стрийську середню школу № 10. Однак вступ на лікувальний факультет Львівського медичного інституту супроводжувався значними труднощами, які він подолав і закінчив інститут із відзнакою у 1981 р.

Ще в студентські роки Я. Шпарик пізнав смак наукових досліджень, був членом студентського наукового товариства і вже тоді обрав онкологію як ниву, на якій працюватиме все життя. Під час навчання (влітку 1980 р.) опублікував у провідному тоді радянському журналі «Вопросы онкологии» першу наукову роботу – огляд літератури про природні клітини-кілери (згодом це стало темою кандидатської дисертації, а нині – однією з центральних проблем вивчення механізму дії протипухлинного імунітету).

Однак стежка Ярослава Васильовича у науку була непростою. У 1982-1986 рр. він працював на Рівненщині, в невеличкому селищі Мізоч Здолбунівського району, де завідував терапевтичним відділенням. Вільний час використовував для опрацювання наукової та клінічної літератури. Тоді опублікував ще кілька оглядів літератури у центральних онкологічних журналах СРСР, а згодом за ці публікації отримав матеріальну винагороду від фонду «Відродження». Щоб не потонути у провінційній трясовині, Я. Шпарик досліджував життя і діяльність лауреатів Нобелівської премії, на цю тему опублікував кілька науково-популярних статей (у часописах «Химия и жизнь», «Наука і суспільство», «Спутник Дайджест» та ін.). Зацікавленість історичними пошуками зберіг і надалі, про що свідчать його книги «Рак: Переможці і жертви» (2008), «Медицина у Святому Письмі» (2018).

Тільки у 1986 р., через 4 роки після закінчення інституту, здійснилася юнацька мрія Ярослава: він став співробітником кафедри онкології Львівського медичного інституту. Праця над літературою дала можливість опублікувати чимало оглядів з різних проблем медикаментозної терапії раку у центральних журналах тодішнього СРСР.

У 1991 р. захистив кандидатську дисертацію, дослідивши роль так званих природних клітин-кілерів у процесі канцерогенезу та їх вплив на лікування

злоякісних пухлин. Результати його досліджень стали основою монографії «Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности» (1991), що була видана під патронатом Академії наук України. У 1994 р. отримав звання доцента.

Вже у той час Я. Шпарик визначився з вибором вузької спеціалізації – хіміотерапія, ставши завідувачем відділення хіміотерапії у Львівському обласному клінічному онкологічному диспансері. Саме завдяки наполегливості та працьовитості Ярослава Васильовича це відділення, що раніше не мало власного приміщення (розташовувалося у лікарні позалегеневого туберкульозу, в обласній клінічній лікарні), перетворилося на один з основних клінічних підрозділів онкологічного центру і стало відомим не лише в Україні, а й за її межами.

Працюючи в онкологічному диспансері, Я. Шпарик ні на хвилину не залишав перо науковця-дослідника. «Nulla dies sine linea» стало девізом його життя: понад 500 наукових публікацій, 20 книг (монографії, підручники, довідники). Результати своїх клінічних досліджень Ярослав Васильович представляв на десятках наукових конференцій у Західній Європі та США. Роботи Я. Шпарика розраховані на читацьку аудиторію як студентів (він є співавтором і співредактором другого-четвертого видань першого україномовного підручника «Онкологія», Львів, Київ, 1998, 2004, 2007), лікарів-практиків (добре відомі в Україні довідники та посібники, зокрема «Сучасні схеми поліхіміотерапії основних злоякісних захворювань у дорослих і дітей», Львів, 1993; «Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози», Львів, 1997 та ін.), так і широкої громадськості («Що ви повинні знати про пухлини грудної залози», Львів, 2002), а також наукової громади України та світу (понад 50 публікацій у провідних наукових журналах – Lancet, Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology, European Journal Cancer, British Journal Cancer, Annals of Oncology, Oncologist та ін.).

Ярослав Шпарик ще у 1996 р. став першим в Україні дійсним членом одного з найавторитетніших у світі Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Крім того, він є членом кількох інших професійних об'єднань, а також благодійного «Ротарі клубу Львів». Брав участь у відновленні роботи Українського лікарського товариства у Львові, видання газети «Народне здоров'я». У перші роки сучасного періоду цього видання Я. Шпарик був його головним редактором і заступником головного редактора.

Не можна не згадати й про данину поваги та вдячності вчителям, про що, зокрема, свідчить монографія «Професор А.І. Гнатишак. 1917-2017 (до 100-річного ювілею)» (Львів, 2017), видана Я. Шпариком у співавторстві з колегами до 100-літнього ювілею Вчителя.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.07.2017 № 834 Я. Шпарик включений до групи експертів МОЗ України за напрямом «Онкологія». У квітні 2018 р. нагороджений відзнакою НАН України Web of Science Award як четвертий серед українських науковців усіх напрямів у номінації «Високоцитований дослідник» («Highly cited researcher») за 2008-2017 рр.

Зацікавлення Ярослава Васильовича виходять за межі фахової медицини: він – знавець мистецтва, поціновувач музики, дослідник філософських і морально-етичних проблем. Він – активний член громадянського суспільства, хоча від участі в будь-якій політичній партії утримався.

Я. Шпарик – цікавий доповідач, регулярно виступає на наукових конференціях у різних містах України, інформуючи колег про найновіші досягнення в галузі онкології. Слід особливо відзначити його вміння навіть у професійних виступах перед колегами висловити власну чітку громадянську і патріотичну позицію.

Своєю лікарською та публіцистичною діяльністю Ярослав Васильович заслужив позицію інтелектуального лідера львівських онкологів. Ярослав Шпарик – інтелігент високого рівня, яких тепер мало.

Кажуть, що найкращий подарунок до ювілею – відчувати себе потрібним людям. Ярослав Васильович на такий подарунок, дійсно, заслуговує.

Колеги і друзі вітають Я. Шпарика з 60-річчям, бажають міцного здоров'я та великих успіхів у його благородній праці!

До уваги фахівців

Бібліотека онколога

НАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

Актуальні питання внутрішніх хвороб у практиці сімейного лікаря: посібник / за ред. Ю.В. Вороненка, О.Г. Шекери, Л.В. Хіміон. – Київ: Видавець Заславський О.Ю., 2018. – 602 с. – (Сімейна медицина).

Найпоширенішими захворюваннями внутрішніх органів у світі й Україні є серцево-судинні хвороби, онкологічні захворювання, цукровий діабет і патологія легень. У посібнику викладено сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів із найбільш поширеними гострими та хронічними станами і захворюваннями внутрішніх органів, що ґрунтуються на даних доказової медицини, міжнародних і вітчизняних клінічних настановах і стандартах ведення хворих. У розділі «Хвороби системи кровотворення» виокремлено лейкози – злоякісні пухлини кровотворної тканини, що первинно локалізуються в кістковому мозку й поширюються в периферичну кров, селезінку, лімфатичні вузли тощо.

Посібник призначений для лікарів загальної практики – сімейної медицини, інтернів і студентів вищих медичних навчальних закладів.

Алексеева О.П. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учебное пособие / О.П. Алексеева, З.Д. Михайлова. – 3-е изд. – Нижний Новгород: НижГМА, 2017. – 122 с.

Маркерами назревающего опухолевого процесса являются паранеопластические синдромы. Знание паранеопластических синдромов важно для врачей всех специальностей, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактующимися как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т.д. Это, с одной стороны, может вести к назначению неоправданной терапии, а с другой – к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

В пособии с учетом современных научных данных освещены вопросы патогенеза, клиники, диагностики различных паранеопластических синдромов при онкологических заболеваниях внутренних органов. Рассмотрена роль онкомаркеров в ранней диагностике онкопатологии различных органов и возможность их применения при динамическом наблюдении больного с целью контроля эффективности проводимого лечения и оценки прогноза заболевания.

Учебное пособие рекомендовано врачам общей практики – семейной медицины, слушателям курсов повышения квалификации по терапии, кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и нефрологии.

Лисяный Н.И. Иммунология стволовых клеток головного мозга: монография / Н.И. Лисяный. – Киев: Интерсервис, 2017. – 212 с. – (Нейроиммунология. Т. 6)

У монографії представлені відомості літератури та результати багаторічних власних досліджень взаємодії імунної системи зі стовбуровими клітинами головного мозку. Детально проаналізовано антигенні властивості фетальних стовбурових клітин, встановлено терміни експресії молекул системи гістосумісності, вивчено в різних імунних тестах і в експерименті на тваринах їх імуногенність залежно від місця введення, термінів гестації та віку тварин. Проаналізовано імунні та біологічні властивості стовбурових клітин головного мозку дорослого організму, показано, що їх активація, міграція і спрямованість диференціювання в нейрони або гліальні клітини мозку регулюються клітинами імунної системи та цитокінами. Вивчено протипухлинну активність нервових клітин плодів і дорослих тварин і встановлено, що протипухлинна активність клітин ембріонального мозку значно вища, ніж клітин дорослих тварин.

У роботі проаналізовані біологічні й імунні властивості пухлинних стовбурових клітин, які присутні у злоякісних гліомах мозку, показана їх роль у гальмуванні імунної системи, формуванні хіміо- та радіорезистентності, інфільтративному рості пухлин.

Отримано специфічні антисироватки проти пухлинних стовбурових клітин злоякісних гліом людини і вивчено можливість їх діагностичного й імунотерапевтичного використання.

Монографія розрахована на фахівців з трансплантології, клітинної терапії, нейробіології, імунології, нейрохірургії і для широкого кола лікарів та біологів.

Моисеев А.Ю. Особенности химического состава и бальнеологического применения минеральных вод / А.Ю. Моисеев; под ред. В.М. Шестопалова, Н.П. Моисеевой. – Киев: КИМ, 2017. – 464 с.: табл., ил.

В книге рассматривается использование минеральных вод в качестве фактора положительного влияния на коррекцию минерального баланса организма. Представлены новые данные об их химическом макро- и микрокомпонентном составе, структуре, форме миграции элементов в минеральных водах Карпатского региона. Выявлены новые классы минеральных вод. Приведены результаты исследований воздействия минеральных вод на биологические объекты, рассмотрены перспективы их применения для профилактики нарушений, вызванных радиационным воздействием на организм. На основе анализа современных отечественных, зарубежных и собственных экспериментальных данных рассмотрены перспективы использования минеральных вод в онкологической практике. Указано, что реализация программы по проведению комплексных медико-биологических и гидрогеологических исследований для определения возможности использования минеральных вод Украины в онкологической практике позволит создать рекреационные зоны для лиц, находящихся в группе онкориска, для лечения и оздоровления больных онкологического профиля.

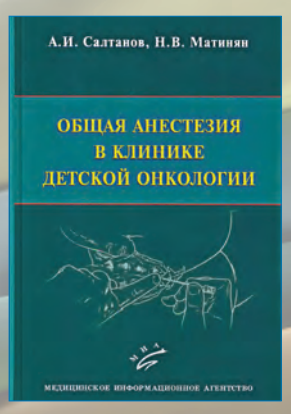
Книга предназначена для гидрогеологов, гидрогеохимиков, бальнеологов, биологов, врачей, студентов и лиц, интересующихся проблемами минеральных вод и возможностями их бальнеологического использования.

Остманн Й.В. Основы лучевой диагностики. От изображения к диагнозу = Getting started in clinical radiology. From image to diagnosis: пер. с англ. / Й.В. Остманн, К. Уальд, Дж. Кроссин. – Москва: Медицинская литература, 2017. – 356 с.: табл., ил.

Книга, написанная авторитетными специалистами из Германии, США и Австралии, призвана помочь получить самые современные представления об одном из наиболее динамично развивающихся разделов медицинской практики – лучевой диагностике. Радиология, или медицинская визуализация, в последние годы постоянно и очень быстро развивается. Врачи все большего количества специальностей вовлекаются в диагностический процесс с использованием современных визуализирующих методов.

В книге представлена вся необходимая информация как о принципах и методиках визуализации, так и об особенностях их оптимального использования в клинической практике, в том числе при опухолевидных образованиях почек, опухолях надпочечников, головного и спинного мозга, грудной железы у мужчин, опухолях и опухолеподобных заболеваниях молочной железы. Освещая все аспекты лучевой диагностики, данная книга вводит читателя прямо в клинику, создавая возможность участвовать в решении повседневных актуальных диагностических задач, научиться понимать и анализировать разные типы изображений, распознавать норму и патологию, использовать дифференциально-диагностические подходы. Удобный и легкий для использования формат книги подходит как для быстрого поиска информации, так и для глубокого систематического изучения лучевой диагностики.

Книга написана для студентов высших медицинских учебных заведений, врачей лучевой диагностики и всех клинических специальностей.



Салтанов А.И. Общая анестезия в клинике детской онкологии: монография / А.И. Салтанов, Н.В. Матинян. – Москва: МИА, 2016. – 251 с.: табл., ил.

Монография посвящена актуальным задачам анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, а также диагностических и лечебных процедур в детской онкологии. Большое внимание уделено формированию и реализации концепции сочетанной анестезии. Отработаны разные варианты проводниковых блокад – как центральных, так и периферических. Блокады ноцицептивных импульсов, исходящих из зоны оперативного вмешательства, проводятся в едином блоке с другими компонентами общей сбалансированной анестезии, обеспечивающими стабилизацию гипнотического состояния, создание длительной миоплегии, проведение инфузионно-трансфузионной терапии и адекватную респираторную поддержку. Освещены вопросы интенсивной терапии в послеоперационный период.

Книга предназначена для практикующих врачей анестезиологов-реаниматологов, детских онкологов, а также учащихся в клинической ординатуре и аспирантуре.

Підготовлено за підтримки Національної наукової медичної бібліотеки України

Особенности ведения пациентов с анемией и дефицитом железа на фоне онкологической патологии

Рекомендации Европейского общества клинических онкологов 2018 года

Анемия и дефицит железа являются частыми нежелательными явлениями у пациентов с солидными опухолями или гематологическими злокачественными новообразованиями, в том числе индуцированными химиотерапией (ХТ). Чаще всего анемия ассоциируется с усталостью, приводит к снижению функциональной активности и качества жизни. Анемия сопровождается снижением ответа на противоопухолевое лечение, а также негативно влияет на общую выживаемость (ОВ), хотя причинно-следственная связь этого феномена еще не установлена. Новое практическое руководство предоставляет инструмент для оценки анемии, в частности у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС), и включает рекомендации по безопасной коррекции анемии, индуцированной ХТ, с помощью эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА), внутривенных и пероральных форм препаратов железа, трансфузии эритроцитарной массы, а также комбинации этих методик.

Нарушение образования эритропоэтина и нарушение гомеостаза железа, лежащие в основе развития анемии, могут быть следствием увеличения выброса цитокинов из-за основного заболевания или токсичности противоопухолевой терапии. Дефицит витамина B_{12} и фолатов является относительно редкой причиной анемии у больных онкологического профиля. Примечательно, что у большей части пациентов с МДС уровень гемоглобина (Hb) <10 г/дл, что приводит к снижению функционального статуса и качества жизни, связанного со здоровьем, а более 80% этих пациентов нуждаются в переливании эритроцитарной массы. Несмотря на то что ЭСА эффективно использовались при МДС не менее 20 лет, они не были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для применения в этой популяции пациентов. Многочисленные клинические исследования с участием более 2500 пациентов с МДС, получавших ЭСА, продемонстрировали эффективность этой группы препаратов.

Ведение пациентов с анемией при наличии солидных опухолей или гематологического злокачественного новообразования

Эритропоэтин-стимулирующее агенты

Эритропоэтин-стимулирующее агенты одобрены для лечения анемии, индуцированной ХТ, с 1993 г. Они позволяют увеличить уровень Hb и уменьшить потребность в трансфузии эритроцитарной массы у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих ХТ. Кроме того, метаанализ 23 исследований с участием 5584 пациентов показал статистически значимое различие между группой терапии ЭСА и контрольной группой в отношении качества жизни, выраженности симптомов, связанных с усталостью, а также симптомов, связанных с анемией. Однако авторы считают, что этот вывод не имеет клинического значения. Напротив, недавно опубликованный метаанализ 37 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10 581 пациента указывает на небольшое, но клинически значимое уменьшение выраженности симптомов, связанных с анемией.

Поскольку ранние исследования по подбору дозы эпоэтина-β не показали разницы в Hb-ответе при дозах 5000 и 10 000 МЕ/день (что соответствует 500 и 1000 МЕ/кг в неделю на 70 кг) и нет ни одного исследования, подтверждающего преимущество эскалации дозы, у пациентов, у которых не выявлен ответ на лечение в течение 4-8 недель, увеличение дозы не рекомендуется (за исключением эпоэтина-θ, начальную дозу которого удваивают через 4 недели при Hb <1 г/дл). Напротив, если нет увеличения уровня Hb, лечение ЭСА следует прекратить. Не обнаружено отличий в эффективности различных ЭСА, нет рекомендаций относительно перехода от приема одного препарата к другому в случае недостаточного ответа.

Связан ли прием ЭСА с увеличением смертности и прогрессированием заболевания?

В конце 2000-х годов обсуждалась безопасность ЭСА, когда в метаанализах было установлено возможное влияние ЭСА на смертность пациентов с онкологической патологией, особенно при целевом уровне Hb 12 г/дл. Следовательно, рекомендуемый диапазон целевых значений Hb при лечении ЭСА составляет 10-12 г/дл, следует избегать увеличения уровня Hb >2 г/дл в течение 4-недельного периода. В 2014 г. исследование среди пациентов с метастатическим раком грудной железы и анемией не показало преимущества добавления эритропоэтина (ЭПО) к стандартной терапии в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) при целевом уровне Hb >12 г/дл. Однако позднее разделение кривых ВБП и ОВ вряд ли можно объяснить несколькими неделями воздействия ЭПО. В обзоре Кокрановской базы данных было продемонстрировано статистически значимое увеличение смертности у пациентов с исходным уровнем Hb >12 г/дл, но не <10 г/дл и в диапазоне 10-12 г/дл, которые соответствуют утвержденным в настоящее время показаниям к началу терапии ЭСА и целевому диапазону. Если исключить одно исследование с целевым диапазоном Hb выше намеченных значений (BEST, целевой уровень Hb 12-14 г/дл), эффект теряет статистическую значимость (отношение шансов 1,09; 95% доверительный интервал 0,97-1,23). Данные крупных исследований и других метаанализов после изменения целевого порога свидетельствуют об отсутствии влияния ЭСА на риск прогрессирования заболевания. Ретроспективный анализ данных 47 342 получавших ХТ пациентов из базы SEER-Medicare (1991-2002 годы, в том числе 12 522 пациента, получивших ЭСА) показал аналогичные значения ОВ при терапии ЭСА и без них. Благодаря этим данным в ноябре 2014 г. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) утвердил ЭСА (эпоэтин и дарбэпоэтин-α) как один из вариантов лечения анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих ХТ. Если различные ЭСА одинаково подходят, следует использовать продукт с наименьшей стоимостью для курса лечения. В целом в настоящее время нет клинических данных о влиянии ЭСА на прогрессирование заболевания или риск возникновения рецидива при использовании в целевом диапазоне в рамках рекомендаций по лечению анемии, вызванной ХТ (I, A).

Рецептор ЭПО и рост опухоли

В некоторых публикациях высказывалось предположение о потенциальной роли рецептора ЭПО на опухолевых клетках в прогрессировании опухоли, но был спорным вопрос о специфичности тестов и функциональной активности рецепторов ЭПО (например, активация STAT5). В частности, первые исследования, предлагающие экспрессию рецептора ЭПО в линиях раковых клеток, использовали поликлональное антитело, тогда как в более поздних публикациях использовалось моноклональное (более специфическое) антитело против рецептора ЭПО. Результаты, свидетельствующие о возможном влиянии ЭПО на эффективность анти-HER2 терапии при раке грудной железы через опосредованную Jak2 сигнализацию, требуют дальнейшего изучения. В недавних исследованиях *in vitro* блокирование рецептора ЭПО уменьшало пролиферацию различных линий опухолевых клеток, но многие линии опухолевых клеток и первичные клетки рака почки экспрессировали фосфорилированный (активный) рецептор ЭПО. В моделях опухолей животных ЭПО не увеличивал пролиферацию линий опухолевых клеток и не влиял на смертность.

Риск развития и профилактика тромбоэмболических событий на фоне терапии ЭСА

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) является частым осложнением на фоне терапии ЭСА, при этом риск ВТЭ увеличивается в 1,5 раза. Основными факторами риска развития ВТЭ являются высокие значения гематокрита, пожилой возраст, длительная иммобилизация, злокачественное новообразование, обширное оперативное вмешательство, политравма, ВТЭ в анамнезе и хроническая сердечная недостаточность. Тип опухоли (например, рак поджелудочной железы) и схема лечения (например, применение ЭСА и/или иммуномодулирующие препараты при множественной миеломе) могут быть связаны с повышенным риском развития ВТЭ. Доказательство того, что лечение ЭСА дополнительно увеличивает риск развития ВТЭ при добавлении к леналидомиду или талидомиду у пациентов с множественной миеломой, не является окончательным и может зависеть от используемых методов лечения или дизайна исследования. В отсутствие проспективных рандомизированных исследований, показывающих, что антитромботическая терапия снижает риск развития ВТЭ у пациентов, получавших ЭСА, профилактическое антитромботическое лечение не рекомендуется. Развитие ВТЭ может быть частично связано с тромбоцитозом, который коррелирует с дефицитом железа вследствие быстрого потребления доступного железа при повышенном синтезе эритроцитов после терапии ЭСА, но это еще предстоит изучить. Отдельные риски и вред должны быть взвешены, выбор следует обсуждать с пациентом [V].

Дефицит железа у пациентов с солидными опухолями и гематологическими злокачественными новообразованиями

Дефицит железа – недостаточная доступность железа для клеточных функций, наиболее значимым из которых является синтез гема для эритропоэза. Абсолютный дефицит означает истощение запасов железа, тогда как функциональный дефицит отражает сниженную доступность железа, несмотря на его достаточные запасы. Это может быть связано либо с улавливанием железа из депо, либо с повышенными потребностями в железе во время терапии эритропоэтином. У пациентов онкологического профиля абсолютный дефицит обусловлен главным образом кровотечением, тогда как другие причины (недостаточная кишечная резорбция железа, к примеру, вследствие плохого питания) обычно имеют второстепенное значение. Самое главное, что гомеостаз железа у пациентов с онкологической патологией часто нарушается за счет выброса провоспалительных цитокинов и повышения активности гепсидина – основного регулятора поглощения и выделения железа. Увеличение уровня гепсидина приводит к недостаточному снабжению железом и функциональному дефициту из-за интернализации ферропорта, самого важного трансмембранного канала для экспорта железа из энтероцитов и макрофагов в кровоток. В соответствии с рекомендациями EORTC за 2006 г., лечение препаратами железа для коррекции железодефицита следует проводить до начала терапии ЭСА. Согласно рекомендациям 2007 г. преимущественным является внутривенный путь введения железа у пациентов с абсолютным или функциональным дефицитом. Однако никаких подробностей относительно оценки статуса железа или дозирования препаратов железа не было получено из-за ограниченных данных того времени.

Оценка статуса железа

Дефицит железа характеризуется низким насыщением трансферрина (TSAT <20%), дополнительно выделяют абсолютный (истощение запасов железа, ферритин сыворотки <30 нг/мл) или функциональный дефицит (достаточные запасы железа с нормальным или повышенным уровнем сывороточного ферритина). Хотя определение запасов железа в костном мозге попрежнему считается стандартным исследованием, уровень циркулирующего ферритина используется для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа в клинической практике. В отсутствие воспалительного

процесса уровень ферритина в сыворотке <30 нг/мл указывает на абсолютный дефицит, тогда как более высокие уровни обычно указывают на достаточные запасы железа. Однако при онкологических заболеваниях и других состояниях с активированным воспалительным каскадом ферритин следует по пути воспалительных цитокинов. Соответственно, верхние границы уровня ферритина должны быть увеличены до 100 нг/мл у пациентов с воспалением или онкологическим заболеванием. Другие биологические маркеры железодефицита включают наличие гипохромных, микроцитарных эритроцитов, низкое содержание клеточного Hb в ретикулоцитах (CHr <28 пг) и повышенный процент гипохромных эритроцитов (% HYPO >5%). Уровни растворимого рецептора трансферрина (sTfR) и протопорфирина цинка увеличены у пациентов с абсолютным дефицитом железа, но при функциональном дефиците уровень sTfR может быть нормальным или сниженным, за исключением терапии ЭСА. Примечательно, что уровень sTfR может снижаться после ХТ, тогда как у пациентов с повышенной эритропоэтической активностью (или при лечении ЭСА) и сопутствующей ХТ они увеличиваются, что ограничивает применение sTfR в качестве показателя статуса железа. В клинических исследованиях внутривенные формы препаратов железа значительно улучшали гематологический ответ по сравнению с терапией одним лишь ЭСА. Некоторые исследования также показали дополнительные преимущества внутривенных форм препаратов железа, такие как улучшение качества жизни, сокращение количества трансфузий эритроцитарной массы и доз ЭСА. В одном из исследований не было установлено преимуществ внутривенных форм препаратов железа, а также сообщалось о более высокой частоте нежелательных явлений, но в этом исследовании использовалось необычное дозирование препаратов железа, и оно было прекращено досрочно. В отличие от внутривенных форм препаратов железа, терапия пероральным железом не приводила к улучшению результатов при сравнении с контрольной группой. И наоборот, преимущества внутривенных форм препаратов железа были более существенными в плане гематологического ответа, чем на фоне перорального приема железа. Однократное введение всей расчетной дозы железа является столь же эффективным, как и множественные низкодозовые инфузии, в то же время однократное введение 1000 мг железа может быть более удобным для пациентов. Передозировка железа маловероятна у пациентов с анемией, индуцированной ХТ, и обсуждается для пациентов с МДС. Ранее опубликованные результаты исследований у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями или с лимфоидными злокачественными новообразованиями и проспективных обсервационных исследований показали, что у некоторых пациентов терапия внутривенными формами препаратов железа может быть эффективна даже без сопутствующей терапии ЭСА (увеличение концентрации Hb, снижение потребности в переливании эритроцитарной массы), но это еще предстоит подтвердить в более крупных рандомизированных исследованиях. Хотя дальнейшее изучение применения одних лишь внутривенных форм препаратов железа можно рассматривать у определенных пациентов с функциональным дефицитом железа, этот подход не может быть рекомендован на основе имеющихся в настоящее время данных (III, C). На фоне терапии внутривенными формами препаратов железа не наблюдалось повышенного риска заражения или развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако такое лечение противопоказано пациентам с активной инфекцией. Следует избегать сопутствующего внутривенного введения железа и кардиотоксической ХТ. Препараты железа целесообразно назначать до или после проведения ХТ или в конце цикла лечения. EMA больше не рекомендует вводить тестовую дозу для прогнозирования/предотвращения аллергических реакций (в основном ассоциированных с декстранами железа); однако рекомендует проводить инфузии внутривенных форм железа только персоналу, который ознакомлен с клиническими проявлениями анафилактических и анафилактоидных реакций, а также может оказать помощь при их возникновении и при доступности реанимационных средств. Следует внимательно следить за развитием симптомов реакции гиперчувствительности в течение не менее 30 мин после каждой инфузии препаратов железа.

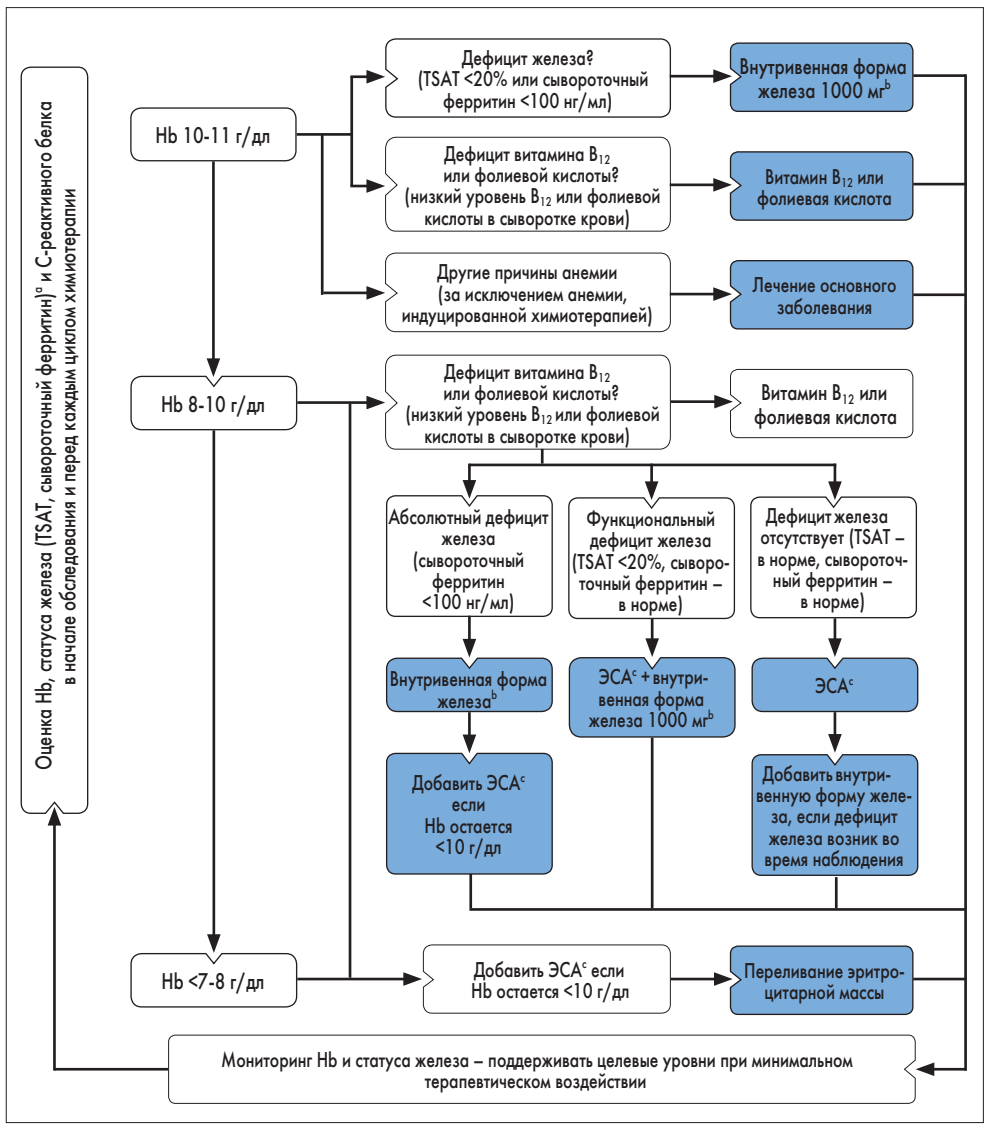


Рис. Ведение пациентов с солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями и анемией, индуцированной химиотерапией.

[a] Другие параметры при оценке статуса железа: % гипохромных клеток (% HYPO) >5% и содержание Hb в ретикулоцитах (CHr) <28 пг.

[b] Железо для внутривенного введения 1000 мг в виде разовой дозы или в нескольких инфузиях, эквивалентных общей дозе, согласно инструкции. Пероральное введение железа следует рассматривать только у пациентов с уровнем ферритина <30 нг/мл и при отсутствии воспалительного процесса (С-реактивный белок <5 мг/л).

[c] Доза ЭСА должна соответствовать утвержденным (то есть 450 МЕ/неделю/кг массы тела для эпоэтина-альфа, бета и зета, 6,75 мг/кг каждые 3 недели или 2,25 мг/кг в неделю для дарбэпоэтина-альфа; 20 000 МЕ один раз в неделю для эпоэтина-тета, доза которого может быть удвоена через 4 недели при недостаточном ответе). Повышение дозы ЭСА или его замена на другой препарат у пациентов, у которых не достигнут ответ в течение 4-8 недель, не рекомендуется; в этом случае терапию ЭСА следует прекратить.

Потенциальная роль железа в прогрессировании опухоли

Ни одно из исследований не продемонстрировало стимуляцию или увеличение прогрессирования опухолей на фоне применения внутривенных форм железа в комбинации с ЭСА. Однако периоды наблюдения этих исследований были довольно короткими, и существует неопределенность в отношении возможных поздних эффектов лечения железом у пациентов с онкологической патологией. Одно проспективное рандомизированное контролируемое исследование с более длительным наблюдением не выявило никакого отрицательного эффекта внутривенных форм железа на ВБП (медиана наблюдения – 1,4 года, 89 дней – 9,5 лет) при сравнении группы пациентов, получавших железо, и контрольной группы у ограниченного числа больных с лимфоидными злокачественными новообразованиями и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Результаты доступных эпидемиологических и неклинических исследований часто противоречивы, и в большинстве экспериментальных образцов использовалось внутримышечное или интраперитонеальное введение, высокие концентрации железа и/или неклинические препараты железа, такие как нитрилотриацетат железа. Эти данные не отражают клиническую ситуацию у пациентов онкологического профиля с дефицитом железа, получавших одобренные препараты железа для внутривенного введения с целью нормализации уровня Hb. Побочные эффекты, скорее всего, связаны с высоким уровнем неустойчивого железа, которое катализирует образование активных форм кислорода, что приводит к окислительному повреждению клеточных компонентов, включая ДНК. Установлена связь между перегрузкой железом гепатоцитов с развитием цирроза у пациентов с наследственным гемохроматозом и развитием рака печени. Похоже, существует связь между чрезмерной концентрацией железа в рационе и развитием колоректального рака. Примечательно, что при изучении железа как потенциального промотора роста опухоли на моделях не установлено влияние одного лишь железа. В некоторых исследованиях на животных моделях было предположено, что прогрессирование опухоли происходит при большой концентрации железа, однако в настоящее время нет клинических доказательств этого эффекта. Этот вопрос был прицельно изучен только в одном исследовании и требует дальнейших разработок.

Переливание эритроцитарной массы

Переливание эритроцитарной массы имеет долгую историю использования и является полезной опцией у пациентов с симптомами тяжелой анемии или кровотечениями с потребностью в быстром увеличении уровня Hb и гематокрита до нормальных лабораторных значений. Данные о переливаниях эритроцитарной массы в популяции пациентов с онкологической патологией в основном касаются перенесших операцию. Доступной литературы о пациентах, получающих ХТ, не так много. Рандомизированных исследований по оценке преимуществ трансфузии эритроцитарной массы у этих пациентов или сравнению ЭСА с трансфузиями эритроцитарной массы не проводилось. Пациенты онкологического профиля с анемией, не угрожающей жизни, часто получают переливание эритроцитарной массы в рутинной практике, несмотря на ограниченные данные о высокой эффективности этого метода.

Достижения в области молекулярного тестирования известных патогенов и потенциальной несовместимости доноров и реципиентов позволили сделать переливание эритроцитарной массы более безопасным. Тем не менее существует риск передачи неизвестных или новых патогенов, а также инфицирования вследствие иммуносупрессии, связанной с трансфузией. Кроме того, хранящаяся аллогенная кровь может вызывать протромботические, а также воспалительные реакции. В условиях онкологической хирургии крупные популяционные исследования и метаанализ предполагают независимые ассоциации между переливанием эритроцитарной массы и повышенным риском смерти, заболеваемости и рецидивов рака. Метаанализ исследований, в которых сравнивались рестриктивная и либеральная стратегии переливания эритроцитарной массы, в основном у пациентов с ортопедическими, кардиоваскулярными нарушениями, а также у пациентов с кровотечением, показали значимое снижение доли пациентов, которым требовалось переливание, и количества единиц эритроцитраной массы без негативного влияния на смертность, заболеваемость и функциональный статус. Анализ исследований рестриктивной стратегии (Hb <7 г/дл) показал значительное снижение общей и внутрибольничной смертности, повторного кровотечения, острого коронарного синдрома, отека легких и бактериальных инфекций при рестриктивной стратегии по сравнению с более либеральной. Необходимо исследовать более высокий порог переливания у пациентов с конкретными состояниями (например, острый коронарный синдром). Американское общество гематологии и другие организации рекомендуют переливать только минимальное количество единиц эритроцитарной массы, необходимых для облегчения симптомов тяжелой анемии или нормализации уровня Hb до безопасных значений (например, 7-8 г/дл у стабильных пациентов без сердечной патологии). Переливание эритроцитарной массы рекомендовано, в первую очередь, пациентам с тяжелой симптоматической анемией, которые нуждаются в быстрой нормализации уровня Hb (II, B). Концепция принятия всех разумных мер для увеличения и поддержания эндогенной массы эритроцитов у пациента на ранней стадии и для защиты его на протяжении всего лечения была разработана в популяции неонкологических пациентов и называется «менеджмент крови пациентов» (МКП). Он основан на трех «столпах»: оптимизация собственной массы эритроцитов пациента, минимизация кровопотери и кровотечения и оценка физиологической толерантности к анемии. Он должен сопровождаться сопутствующей комплексной оценкой гематологического статуса пациента при первоначальном обследовании и во время терапии.

Коррекция анемии у больных с МДС

Коррекция МДС-ассоциированной анемии отличается по ряду аспектов от вышеуказанных рекомендаций для солидных опухолей или других гематологических злокачественных новообразований, таких как множественная миелома и лимфома.

Продолжение на стр. 30.

Особенности ведения пациентов с анемией и дефицитом железа на фоне онкологической патологии

Рекомендации Европейского общества клинических онкологов 2018 года

Продолжение. Начало на стр. 28.

В 2017 г. ЕМА утвердило ЭСА эпоэтин-α для применения у определенной группы пациентов с МДС. Многие пациенты с МДС имеют нормальные или даже повышенные запасы железа из-за неэффективного эритропоэза. Кроме того, регулярные переливания эритроцитарной массы требуют хелатации железа для снижения перегрузки им.

Клиническое обоснование применения ЭСА у пациентов с МДС

В трех метаанализах оценивалась эффективность рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) и дарбэпоэтина у больных с МДС. Первый метаанализ (59 исследований, 1936 пациентов) оценивал контролируемые и несравнительные исследования отдельно. В контролируемые исследования включали преимущественно пациентов с низким и промежуточным риском по шкале IPSS, которые были рандомизированы на группы для получения рчЭПО с или без гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В группе пациентов, получавших ЭСА, отмечено увеличение уровня Hb на 27,3%, тогда как в контрольной группе – на 6,7% (p <0,01). В несравнительных исследованиях общая частота ответа составила 32,1% для рчЭПО и 48,1% для дарбэпоэтина-α. В группах пациентов с низким начальным уровнем эндогенного ЭПО более длительный период лечения или добавление препаратов железа показали более высокую частоту ответа на терапию (увеличение уровня Hb). Во втором метаанализе (30 исследований, 1314 пациентов), в который вошли более поздние испытания с более высокой дозировкой рчЭПО, частота объективного ответа составила 57,6 и 59,4% для рчЭПО и дарбэпоэтина-α соответственно. Три фактора являются предикторами ответа на рчЭПО: базовый уровень ЭПО в сыворотке <500 МЕ/л, класс по франко-американо-британской классификации (FAB; рефрактерная анемия или рефрактерная анемия с избытком бластов), а также фиксированная доза, а не скорректированная на вес. Ни один из этих двух метаанализов не показал увеличение риска развития гематологических и сердечно-сосудистых событий или лейкемической трансформации у пациентов, получающих ЭСА. В третьем метаанализе (15 исследований, 741 пациент) определялся эквивалентный эритроидный ответ у пациентов, получавших один лишь рчЭПО-α (в стандартной дозе 30 000-40 000 ЕД в неделю), а также в комбинации с Г-КСФ или ГМ-КСФ. На фоне высокодозовой монотерапии рчЭПО-α (60 000-80 000 МЕ в неделю) отмечался более высокий ответ по сравнению с терапией рчЭПО в стандартной дозировке (64,5 против 49,0%). Достижение более высоких показателей ответа на фоне высокодозовой терапии ЭПО не зависело от класса FAB, а также проводимой трансфузии. Проспективные исследования и исторический контроль не продемонстрировали негативное воздействие ЭСА на выживаемость или развитие острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); однако ЭСА не следует использовать у пациентов с прогрессированием в ОМЛ. Проспективные рандомизированные исследования не показали преимущества ОВ на фоне лечения ЭСА у пациентов с МДС. В отличие от пациентов с солидными опухолями, по-видимому, нет связи между использованием ЭСА и развитием тромбоза у пациентов с МДС, хотя это также может быть связано с тем фактом, что пациенты с МДС редко получают ЭСА для достижения уровня Hb >12 г/дл.

В лечении симптоматической анемии, индуцированной ХТ, наибольшее количество доказательной информации доступно для ЭСА. Эритропоэтин-стимулирующее агенты относительно безопасны, за исключением повышенного риска развития ВТЭ и опосредованной антителами красноклеточной аплазии в очень редких случаях. Вне утвержденных показаний ЭСА были связаны с увеличением смертности. Внутривенное введение железа значительно повышает активность ЭСА, но долгосрочные результаты недоступны. В качестве монотерапии внутривенное введение железа уменьшает выраженность анемии у больных раком с дефицитом железа, но отсутствуют репрезентативные рандомизированные исследования и долгосрочные данные. В отличие от большого количества исследований ЭСА у больных раком, ни в одном рандомизированном исследовании не изучалось использование трансфузий в этой популяции. Основываясь на результатах исследований в популяциях, не относящихся к онкологии, а также пациентов онкологического профиля, подвергающихся оперативному вмешательству, переливание эритроцитарной массы рекомендуется при Hb <7-8 г/дл и в ситуациях, когда требуется быстрая коррекция тяжелой симптоматической анемии (II, Б). При МДС с низким или средним уровнем риска (IPSS-R) или с переходом на низкий уровень (пересмотренный, IPSS-R) следует рассматривать возможность проведение терапии ЭСА, несмотря на тот факт, что ЭСА в настоящее время не одобрены ЕМА для использования у пациентов с МДС (I, А). Недавно FDA определило, что стратегия оценки рисков и смягчения последствий терапии ЭСА больше не является необходимой для того, чтобы преимущества перевешивали риски уменьшения ОВ и/или стимуляции прогрессирования или рецидива опухоли у пациентов с онкологической патологией.

Статья печатается в сокращении.

http://www.esmo.org

Перевела с англ. ***Екатерина Марушко***

Повідомлення

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Контролер:
Бухгалтер:
Касир:

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2018 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати – 350,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:
р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.
E-mail: podpiska@health-ua.com

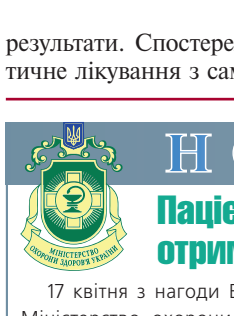
Всесвітній день гемофілії в Україні: право на доступне лікування

Традиційно 17 квітня відзначають день боротьби з гемофілією. Як відомо, гемофілія – це спадкове захворювання, пов'язане з порушенням згортання крові. У 2018 році Всесвітній день гемофілії проходить під гаслом «Обмін знаннями робить нас сильнішими!». Загалом у світі налічується понад 400 тис. осіб із різними формами гемофілії. В Україні діагностовану гемофілію А та В мають від 2,5 тис. до 3 тис. пацієнтів, які потребують життєво необхідної допомоги не тільки держави, а й небайдужих громадян. На прес-конференції, проведеній у прес-центрі «Укрінформ», відбулося обговорення досягнень держави на законодавчому рівні щодо удосконалення регулювання та забезпечення ефективного лікування хворих на гемофілію в Україні, а також можливих варіантів алгоритму домашнього догляду за такими пацієнтами. Окрім цього, запропоновано заходи щодо профілактики та створення комфортних умов життя для хворих на гемофілію.

Голова Благодійного фонду «Діти з гемофілією» Ніна Астафорова-Яценко наголосила, що Всесвітній день боротьби з гемофілією – це чудова нагода проінформувати суспільство про те, з якими проблемами протягом життя стикаються пацієнти з гемофілією та іншими порушеннями гемостазу. Згідно з даними світової статистики, близько 70% таких хворих мають спадковий характер захворювання; приблизно третина пацієнтів із гемофілією – перші у своїй сім'ї з таким захворюванням, у них гемофілія виникає внаслідок спонтанної мутації генів.

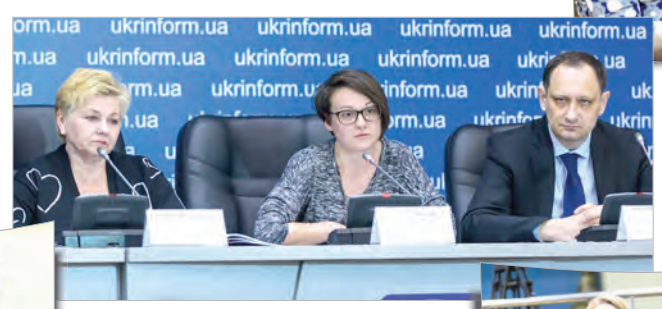
«На сьогодні в Україні налічується понад 2,5 тис. пацієнтів із гемофілією, серед яких більше ніж 670 – це діти. Усі вони пожиттєво залежні від лікування, а препарати від гемофілії дуже дороговартісні», – зазначила Н. Астафорова-Яценко. Вона також зауважила, що за останні роки ситуація із забезпеченням хворих ліками значно покращилася. Так, істотно збільшилось фінансування з гемофілії, якщо у 2016 р. на лікування дорослих пацієнтів із гемофілією виділено 130 млн грн, а на лікування дітей – 168 млн грн, то у 2017 р. ця цифра становила 421 млн грн та 270 млн грн відповідно.

Однак актуальною залишається проблема доступності лікування, адже всі закуплені за держпрограмами ліки знаходяться у лікарнях, і коли у хворого стається раптова кровотеча, необхідні ліки є у найближчій лікарні, яка може бути розташована далеко. В Україні наразі відсутнє таке поняття, як домашнє лікування, видача препаратів для профілактичного лікування на руки. І у разі виникнення кровотечі, яка загрожує не тільки здоров'ю, а й життю, для того, щоб її зупинити, пацієнти змушені їхати за 100-200 км у лікарню. Це неприпустима ситуація, особливо зважаючи на збільшення кількості препаратів. Необхідно надати пацієнтам із гемофілією можливість вирішувати такі питання вдома.



Як відзначила **завідувач Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Катерина Вільчевська**, рання діагностика гемофілії дозволяє своєчасно призначити профілактичне лікування, яке має дуже важливе значення, тому його потрібно розпочинати на ранньому етапі захворювання. Проведені дослідження, зокрема у Нідерландах, підтверджують, що така профілактика дає дуже хороші результати. Спостереження дітей, які отримали профілактичне лікування з самого початку, показує, що у них у віці 17-20 років дуже низький рівень ураження суглобів. Гемофілія переважно супроводжується кровотечами, у тому числі крововиливами у суглоби, що призводить до розвитку артрозів. Без своєчасного лікування хворого неминуче очікує інвалідність, а рання профілактика надає таким пацієнтам можливість вести повноцінний спосіб життя. К. Вільчевська пояснила, що профілактичне лікування включає внутрішньовенні ін'єкції 2-3 рази на тиждень для запобігання кровотечі. При такому режимі якість життя дитини буде зовсім іншою – як у дітей без цієї патології.

К. Вільчевська розповіла, що одна з можливих моделей забезпечення профілактичним лікуванням передбачає видачу ліків за рецептами в аптеках. Окрім цього, триває підготовка пропозицій до Міністерства охорони здоров'я щодо створення щоденника пацієнта з гемофілією, в якому він фіксуватиме кожний прийом ліків та причину, яка зумовила необхідність цього прийому. Домашнє лікування виглядає так: хворий один раз на 2 місяці приїздить до лікарні, отримує консультацію лікаря та препарати, а вдома веде щоденник, в якому зазначає, що трапилося, скільки ліків він використав тощо. Домашнє лікування є невід'ємною частиною профілактичного лікування, яке при систематичному застосуванні препаратів дає можливість уникнути кризи і, як наслідок, запобігти інвалідизації. Для того щоб система домашнього лікування запрацювала по всій Україні, необхідно визначити механізм надання допомоги на центральному рівні.



Ще однією проблемою є те, що препарати від гемофілії вводять тільки безпосередньо у вену, що ускладнює виконання процедури у домашніх умовах. Відповідно до вимог закону, це має робити тільки медичний працівник, який не завжди поруч із пацієнтом у момент гострої потреби в ін'єкції. Це зумовлює необхідність у зміні законодавчої та нормативної бази, а також у навчанні батьків дітей з гемофілією та дорослих пацієнтів для того, щоб вони самостійно виконували процедуру ін'єкції.

Завідувач відділення медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Клименко наголосив, що домашнє лікування – це один із важливих кроків на шляху формування правильної стратегії надання медичної допомоги хворим на гемофілію. Більше того, домашнє лікування включено Європейською асоціацією боротьби з гемофілією до переліку з 10 ключових кроків для створення системи медичної допомоги таким пацієнтам. Вказані пункти є результатом систематизації знань щодо надання медичної допомоги хворим на гемофілію, і ті елементи, які вже впроваджено в Україні, демонструють свою ефективність. Одним із перших пунктів рекомендацій є створення асоціацій хворих на гемофілію. В Україні існує декілька дуже потужних громадських організацій, співпраця яких із представниками МОЗ та лікарями дає позитивні результати.

Домашнє лікування – один із наріжних каменів у «будові» системи надання медичної допомоги пацієнтам із гемофілією. На сьогодні завдяки покращенню забезпечення пацієнтів змінилася парадигма їх лікування, а це означає перехід від лікування за потребою до профілактичного лікування. Водночас затримка в отриманні необхідних ліків призводить до розвитку низки ускладнень у хворих, можливими наслідками яких є смерть або інвалідизація та дороговартісне подальше лікування.

За даними фахівців, сьогодні в Україні близько 30% дітей та 9% дорослих із гемофілією отримують профілактичне лікування. Цього недостатньо, тому громадські організації спільно з лікарями працюють над пропозиціями для Міністерства охорони здоров'я щодо забезпечення ліками та створення реєстру хворих на гемофілію.

* * *

Експерти головною проблемою у веденні пацієнтів із гемофілією вважають те, що багато з них проживають далеко від поліклініки чи лікарні, а медичну допомогу слід надавати якомога швидше, оскільки від цього залежить не тільки їх здоров'я, а й життя. Як зауважили фахівці, крім збільшення фінансування на лікування таких хворих, необхідно змінити організацію надання медичної допомоги – передусім забезпечити модель, за якої пацієнти зможуть отримувати лікування вдома як для зупинення кровотечі, так і для профілактики, а не звертатися щоразу за нагальної потреби у лікарню.

Фото ***Євгена Борисовського***

Підготувала ***Катерина Марушко***

НОВИНИ

Пацієнти з гемофілією отримають якісні європейські ліки

17 квітня з нагоди Всесвітнього дня гемофілії Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України та Програма розвитку Організації Об'єднаних Націй (ПРООН) повідомили про завершення усіх процедур закупівлі ліків для дорослих і дітей з гемофілією відповідно до угоди між сторонами.

Кошти державного бюджету на суму 130 млн грн виділено у 2016 р. для дорослих хворих на гемофілію. Ще 168 млн грн – на ліки для дітей з гемофілією типу А чи В або хворобою Віллебранда.

Закупівлю за програмою забезпечення ліками дорослих пацієнтів із гемофілією ПРООН проводила вперше. Водночас вже другий рік поспіль організація на замовлення МОЗ здійснює закупівлі ліків для дітей із гемофілією.

За програмою для дітей з гемофілією ПРООН вдалося досягти цін, які на 7% нижчі порівняно з минулорічними цінами. Загалом понад 22 млн грн, зекономлених за цими двома програмами, дозволять придбати додаткову кількість ліків від гемофілії. Закуплені ліки почнуть надходити в Україну через два місяці – мінімально можливий час доставки, враховуючи складні виробничі процеси, пов'язані з біологічною природою таких продуктів.

В.о. міністра охорони здоров'я України, доктор Уляна Супрун наголосила: «Ми змінюємо українську систему охорони здоров'я для того, щоб пацієнти, у тому числі й хворі на гемофілію, могли гарантовано отримувати якісні медичні послуги відповідно до міжнародних стандартів. Одна із цих змін – закупівля ліків через міжнародні організації, що дозволяє уникнути корупції та забезпечити пацієнтів якісними життєво необхідними ліками».

Директор ПРООН в Україні Янтомас Хімстра зауважив: «Зниження передчасної смертності від неінфекційних захворювань шляхом профілактики та лікування є одним із показників досягнення глобальних цілей сталого розвитку, до яких приєдналися всі країни світу. Доступ до якісних лікарських засобів є запорукою досягнення цієї мети. І ПРООН допомагає Україні у закупівлі якісних ліків за найкращою ціною, у необхідний термін і за прозорими закупівельними процедурами».

Всеукраїнське товариство гемофілії високо оцінило результати закупівель препаратів для хворих на гемофілію за 2016 р. Ситуацію із забезпеченням пацієнтів ліками прокоментував **Голова правління Всеукраїнського товариства гемофілії Олександр Шміло**: «Процес і результат тендерних торгів із закупівлі препаратів для хворих на гемофілію відповідають європейським стандартам. Це перший тендер в Україні, проведений цілковито в інтересах пацієнтів із гемофілією».

На сьогодні ПРООН використала 1,2 млрд грн на закупівлю лікарських засобів у рамках бюджету 2016 року, що становить 59% коштів, виділених організації. І робота триває – нові контракти підписують майже щодня.

Що стосується загальних результатів закупівлі лікарських засобів у рамках бюджетних коштів 2016 року, МОЗ повідомляє, що за кошти держбюджету 2016 року вже здійснено поставки 14% препаратів. На 52% – препаратів від ювенільного артриту та 23% – препаратів від бульозного епідермолізу, на 72% – ліків для пацієнтів зі СНІД. Тривають поставки ліків для хворих на муковісцидоз (49%) та ін. 99% тендерів є закритими, за рештою напрямів проводиться оцінка пропозицій та погодження кошторису.

* * *

В Україні (крім АР Крим) на диспансерному обліку перебувають близько 1 900 дорослих та близько 600 дітей із різними формами гемофілії. 80-90% дітей віком до 14 років із тяжкими формами захворювання стають інвалідами, у 18-річному віці – 100%. За приблизними підрахунками, тільки 32% хворих на гемофілію проживуть довше 50 років.

http://moz.gov.ua/

MSD

Для імуноскомпроментованих 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) – протигрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгіну ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно[1]. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергільозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибкові інфекції (*Candida* або *Aspergillus*) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією[1]. 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 препарату[1]. **Виробник:** СЕНЕКСІ HSC – ЕРУВІЛЬ СЕНТ КЛЕР, Франція*.

Ноксафіл® (посаконазол) – протигрибковий 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, симвастатином, ловастатином та аторвастатином[2]. **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'явились питання по препаратам компанії МСД, пишіть нам за адресою: medinfo@merk.com, або звертайтесь на www.medical-msd.com Авторські права © [2017] ТОВ «МСД Україна».
Всі права захищені.

Противогрибковая терапия у детей с онкогематологической патологией

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у детей с гематологической или онкологической патологией, а также при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и повышают финансовые затраты на ведение таких пациентов. Несмотря на своевременную диагностику и применение новых противогрибковых препаратов, уровень смертности от ИГИ остается достаточно высоким – >20%.

Потенциально патогенными для человека считаются свыше 100 видов грибов. Причиной нозокомиальных инфекций являются не более 20 из них, среди которых превалируют дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Реже встречаются другие дрожжеподобные (*Geotrichum* spp., *Saccharomyces* spp.) и плесневые (*Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Fusarium* spp.) грибы, а также грибы рода *Zygomycete*. Большинство грибов рода *Candida* существуют как сапрофиты на коже, в желудочно-кишечном тракте и в области гениталий. Они обычно слабо агрессивны и не способны вызывать микозы у пациентов без нарушения защитных барьерных функций организма. Немаловажную роль в развитии микозов играет предшествующая колонизация слизистых оболочек. В условиях воздействия факторов риска у онкологических пациентов слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного и мочевыводящего трактов, колонизированные грибами, могут стать источником диссеминации инфекции [1]. Частота ИГИ варьируется от 5 до 10% или более в зависимости от состояния пациента и наличия неблагоприятных факторов.

В зависимости от частоты встречаемости инфекционных осложнений, наличия факторов риска и протоколов терапии онкологических пациентов детского возраста Европейской организацией по исследованию и лечению рака, группой по изучению микозов (EORTC-MSG) выделены следующие когорты риска развития ИГИ:

– высокого риска (≥10%) – включает пациентов с острым миелоидным лейкозом, рецидивом острого лейкоза и реципиентов после аллогенной ТГСК;

– низкого риска (≤5%) – входят пациенты с острым лимфобластным лейкозом, неходжкинской лимфомой и реципиенты после аутологичной ТГСК;

– спорадически возникающих ИГИ – включает пациентов детского возраста с солидными опухолями, опухолями мозга и лимфомой Ходжкина [2].

Грибковые клетки сильно отличаются от клеток млекопитающих. Уникальные особенности клеточной стенки и плазматической мембраны учитываются при разработке новых лекарственных агентов и являются многообещающими мишенями для таргетной терапии. Противогрибковые средства, действие которых направлено на стенки грибковых клеток, обладают широким спектром активности, этот класс включает эхинокандины и ингибиторы хитинсинтетазы.

Основным структурным компонентом мембраны грибковых клеток являются сложные липидные частицы – эргостеролы. Противогрибковое действие азолов и полиеновых антибиотиков обусловлено нарушением целостности мембраны клетки гриба, но механизм действия различается. В основе действия полиенов лежит связывание с эргостеролом, в результате этого в оболочке образуются гидрофильные поры, через которые из клетки выходят ионы и низкомолекулярные вещества, что приводит к ее гибели.

Азольные агенты ингибируют синтез эргостерола путем блокирования D1-деметилирования С14 ланостерола. Изначально соединения азола имели ограниченную активность, однако препараты более позднего поколения – триазолы, начиная с флуконазола, обладают хорошей абсорбцией, меньшим количеством побочных эффектов и высокой активностью против многих грибковых патогенов. Следует отметить, что флуконазол не обладает активностью против многих форм и не должен рассматриваться в режиме лечения инвазивного поражения плесневыми грибами. Триазолы второго поколения – вориконазол и посаконазол – демонстрируют расширенный спектр активности против дрожжей и большинства форм ИГИ. Вориконазол – первый препарат этого класса, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения инвазивной грибковой инфекции и при резистентности или непереносимости обычной противогрибковой терапии. Однако вориконазол обладает ограниченной активностью против зигомикозов. Согласно европейским рекомендациям, вориконазол следует назначать в дозе 7 мг/кг дважды в день. В ходе проведенных исследований было выявлено, что азольные агенты обладают значительным взаимодействием с другими лекарственными средствами, поэтому следует опасаться возможного потенцирования токсичности.

Посаконазол – триазол широкого спектра действия, эффективен против *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., в отличие от других препаратов этого класса обладает значительной активностью против *Zygomycota* и является достижением последнего десятилетия в профилактике и терапии грибковой инфекции.

Посаконазол имеет высокий уровень рекомендаций для использования в профилактике ИГИ у пациентов высокого риска и умеренный уровень рекомендаций – в терапии второй линии инвазивного аспергиллеза и зигомикоза [2, 3]. Основными ограничениями его использования являются фармакокинетическая вариабельность и сниженная биодоступность при пероральном приеме. Низкий уровень активного вещества в плазме крови может быть следствием повышения pH и/или моторики желудка, голодания, мукозита и диареи, что в свою очередь выражается в недостаточном терапевтическом эффекте и развитии прорывных инфекций. В связи с этим определение концентрации посаконазола в плазме крови (терапевтический лекарственный мониторинг – ТЛМ) имеет важное значение при использовании данного препарата.

В ретроспективном исследовании оценивали активность посаконазола в качестве терапии спасения у 91 пациента (средний возраст 47 лет) с доказанным или предполагаемым зигомикозом, резистентностью к ранее проведенной противогрибковой терапии (n=81) либо непереносимостью такого лечения (n=10). Посаконазол в дозе 800 мг в день обеспечивал частичный или полный ответ у 60% пациентов на 12-й неделе лечения и стабилизацию болезни у 21% пациентов. В общей сложности у 73% пациентов с зигомикозом мозга лечение было успешным, это свидетельствует о том, что посаконазол после перорального применения способен проникать в паренхиму головного мозга.

В большом сравнительном исследовании (n=600) при проведении трансплантации у пациентов с острым миелоидным лейкозом посаконазол показал большую эффективность по сравнению с флуконазолом в профилактике прорывного аспергиллеза (6 против 1%, p=0,001) и был столь же эффективен, как и флуконазол, в предотвращении других прорывных ИГИ. У пациентов с ИГИ, резистентной к ранее проводимому лечению, включая вориконазол, посаконазол обеспечил полный ответ в 7 из 8 случаев [4].

Посаконазол с самого начала применялся у детей старшего возраста и подростков в качестве терапии спасения, затем показания были расширены и включали профилактическое использование у детей младшего возраста при высоком риске развития ИГИ. Хороший профиль безопасности посаконазола, наблюдаемый у взрослых пациентов, а также недостаточная эффективность доступных вариантов для противогрибковой пероральной профилактики в педиатрической гематологии и онкологии (флуконазол или итраконазол) послужили основанием для выбора посаконазола в педиатрической практике. Предварительные данные о фармакокинетических характеристиках посаконазола у подростков были сходны с таковыми, полученными у взрослых.

Изначально посаконазол был выпущен в форме суспензии для перорального приема, что требовало осторожности при одновременном назначении других лекарственных средств или употреблении жирной пищи. В связи с этим была разработана гастрорезистентная таблетированная форма. Замедленное высвобождение и лучшая желудочно-кишечная абсорбция этой формы позволили достичь стабильной минимальной концентрации при однократном ежедневном приеме. Ретроспективное исследование, проводившееся с 1 января 2010 г. по 31 мая 2017 г. на базе 5 детских онкогематологических центров, принадлежащих Итальянской ассоциации детской онкологии и гематологии (AIEOP), дало возможность проанализировать данные об использовании пероральной суспензии посаконазола с одновременным ТЛМ. Основной целью была оценка корреляции между дозой посаконазола и достижением оптимальной минимальной концентрации посаконазола в плазме крови как для профилактических, так и для терапевтических целей. Мониторинг концентрации выполнялся с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Это исследование представляет собой самый большой ретроспективный анализ данных по применению посаконазола у педиатрических пациентов, в том числе в возрасте до 13 лет. Регулярный ТЛМ позволил сравнить дозу, эмпирически выбранную врачом, концентрацию посаконазола в плазме крови, достигнутую при ее применении, и желаемую концентрацию, рекомендованную для оптимальной эффективности посаконазола. Учитывая ретроспективный характер исследования, данные по дозам и концентрации посаконазола в плазме крови были сгруппированы в зависимости от количества дней от начала терапии посаконазолом следующим образом: 1-я группа – ТЛМ проводился на 7-й день (диапазон ±5), 2-я группа – на 15-й день (диапазон ±3 дня) и 3-я группа – на 30-й день (диапазон ±10 дней) от начала терапии посаконазолом.

В исследовании приняли участие 97 пациентов, средний возраст которых составил 10,7 года. Посаконазол применялся в профилактических целях у 86% пациентов и для лечения ИГИ у 13% пациентов. Группа ТГСК включала 35 пациентов; источником стволовых клеток у 77% пациентов был костный мозг, у 20% – периферическая кровь, а у 3% – пуповинная кровь. Семь пациентов с ТГСК получали трансплантацию *ex vivo* (Т-истощение). Что касается профилактики, то средняя продолжительность терапии посаконазолом составляла 147,5 дня (диапазон 11-1117 дней).

В целом были зарегистрированы 17 эпизодов ИГИ. Наиболее распространенным возбудителем были *Aspergillus* spp., также диагностировались *Zygomycetes*; у 2 пациентов был гистологически определен рост нитевидных гиф без идентификации видов в культуре. Наиболее часто ИГИ развивалась в легких, реже – в печени, почках, щитовидной железе, селезенке, глазах, ЦНС и придаточных пазухах носа. Тяжелая нейтропения была диагностирована в 71% случаев. Лечение кортикостероидами в средней эквивалентной по преднизолону дозе 2,3 мг/кг получали 35% пациентов.

При медиане наблюдения 1,7 года (95% доверительный интервал 1,5-2,0) умерли 13% пациентов; 90-дневная общая выживаемость составляла 94,9% (95% доверительный интервал 88,1-97,8). Среднее время от начала лечения посаконазолом до смерти составляло

Продолжение на стр. 34.

Противогрибковая терапия у детей с онкогематологической патологией

Продолжение. Начало на стр. 33.

189 дней. Причиной смерти было прогрессирование заболевания у 8 пациентов, инфекция – у 4 и внутричерепное кровоизлияние у 1 больного. Смерть от инфекции была вызвана сепсисом и вирусными заболеваниями, но только 1 пациент (который получал посаконазол в качестве профилактики) умер вследствие ИГИ через 53 дня после начала лечения посаконазолом. Смертность в группе профилактики вследствие резистентной ИГИ составила 1,2%.

При профилактическом применении посаконазола было обнаружено, что средняя суточная доза 12 мг/кг (диапазон 4-35 мг/кг/сут) пероральной суспензии позволила достичь пороговых значений концентрации посаконазола в плазме крови ≥0,7 мкг/мл в 63% случаев на 7-й день от начала лечения. Во время второго и третьего определения концентрации посаконазола на 15-й и 30-й день средняя доза была ниже (10 и 10,5 мг/кг), несмотря на это ее пороговые значения были достигнуты у 66 и 69% пациентов соответственно. Примечательно, что уровень достижения оптимальной концентрации посаконазола в плазме крови в группе профилактики во время второго и третьего измерения существенно не изменился. Это открытие можно объяснить кинетикой насыщаемого поглощения посаконазола. Единственным фактором, влияющим на достижение рекомендуемой концентрации посаконазола в плазме крови, было использование ингибиторов протонной помпы, в то время как другие факторы, такие как пол, возраст и тип лечения (химиотерапия или ТГСК), не имели никакого влияния (табл.).

Вопрос о точной дозировке в педиатрической практике по-прежнему остается предметом исследования. Doring и соавт. сообщали, что при суточной дозе 12 мг/кг, разделенной на 3 введения у педиатрических пациентов после ТГСК, средний уровень посаконазола в плазме крови был выше, чем при суточной дозе 10 мг/кг, 0,3 и 0,1 мкг/мл соответственно, хотя в обеих группах уровень не достиг оптимальных значений. В отличие от пациентов с онкологической патологией или после аутологичной ТГСК, профилактический прием посаконазола в дозе 8,4-21,2 мг/кг, разделенной на 2 приема, был эффективен для достижения минимального порогового уровня ≥0,7 мкг/мл у 12 пациентов с хронической гранулематозной болезнью. Бернардо и соавт. также сообщили о достижении пороговых значений (≥0,7 мкг/мл) в 63% случаев при более высокой средней суточной дозе посаконазола – 20 мг/кг.

Таблица. **Анализ факторов, связанных с достижением рекомендуемой концентрации посаконазола в плазме 0,7 мкг/мл у пациентов в группе профилактики**

	Целевая концентрация, достигнутая при первом ТЛМ, %	p	Целевая концентрация, достигнутая по меньшей мере при одном ТЛМ, %	p
Пол				
Мужской	57,8	0,2	83,3	1
Женский	70,6		83,3	
Возрастная группа (лет)				
0-7,9	60,0	0,6	81,1	0,9
8-11,9	75,0		84,6	
12-18	62,5		85,3	
Проведение ТГСК				
Да	54,8	0,2	82,4	0,8
Нет	68,8		84,0	
Доза посаконазола (мг/кг/сут)				
≤12	66,7	0,4	84,0	0,8
>12	58,1		82,4	
Применение ИПП				
Да	50,0	0,5	61,5	0,037
Нет	65,2		87,3	

ИПП – ингибиторы протонной помпы; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг.

У 77% пациентов, получавших посаконазол в качестве терапии спасения, прием средней суточной дозы 15 мг/кг (диапазон 5-30 мг/кг) позволил достичь плазменной концентрации >1 мкг/мл. Более того, этот показатель оставался >60% при втором и третьем измерении концентрации посаконазола в плазме крови, несмотря на снижение средней дозы препарата.

У пациентов, применявших посаконазол с целью профилактики, частота прорывной инфекции составляла 5%, притом что почти в 40% случаев концентрация посаконазола в плазме была ниже желаемого порога. Это может быть объяснено длительным накоплением препарата в тканях, несмотря на субоптимальные концентрации в плазме крови <0,7 мкг/мл. Хотя легкие чаще всего поражаются при ИГИ, экспериментальные данные показывают, что посаконазол накапливается в эндоплазматическом ретикулуме альвеолярных макрофагов, которые, в свою очередь, имеют фундаментальное значение для разрушения ингаляционных конидий [5].

При прорывных инфекциях частота полного ответа на лечение была высокой (3 из 4 пациентов). Согласно данным нескольких исследований, предшествующая профилактика грибковой инфекции, в том числе путем введения посаконазола, не изменяет восприимчивость к лечению неазольными препаратами. Посаконазол хорошо переносился, и частота побочных эффектов, возможно связанных с его приемом, составила 6% [6].

В случае использования посаконазола настоятельно рекомендуется проведение ТЛМ из-за наличия корреляции между ТЛМ и эффективностью. Кроме того, многие переменные, которые могут влиять на абсорбцию (частота введения, наличие в рационе продуктов с высоким содержанием жиров, целостность слизистой оболочки, pH желудка, желудочная и кишечная моторика), трудно контролировать. Это обусловило разработку гастрорезистентных таблеток с замедленным высвобождением действующего вещества, которые у взрослых пациентов оказались эффективными в достижении желаемой минимальной концентрации препарата в плазме крови независимо от таких факторов, как тип пищи, моторика желудка и прием антацидов. Doring и соавт. проанализировали безопасность и эффективность разных форм посаконазола у 63 пациентов, 31 из которых принимал пероральную суспензию и 32 – таблетки (адаптированная доза от 100 до 300 мг в день в зависимости от массы тела) в течение 200 дней после ТГСК. Таблетированная форма оказалась безопасной и эффективной, при этом обеспечивала более быстрое достижение рекомендуемых концентраций по сравнению с суспензией [7].

Несмотря на своевременную диагностику и внедрение новых противогрибковых препаратов, уровень смертности от ИГИ превышает 20%. В связи с этим группой EORTC-MSG были разработаны меры по их первичной и вторичной профилактике.

Первичную противогрибковую профилактику следует назначать педиатрическим пациентам, подверженным высокому риску развития ИГИ. Необходимо также учитывать локальные эпидемиологические данные и индивидуальные факторы риска. У пациентов, подвергающихся аллогенной ТГСК, профилактика ИГИ рекомендуется во время фазы гранулоцитопении до приживления трансплантата (уровень доказательств B, клас II). Терапевтические опции включают:

– флуконазол (A, I);
– итраконазол или вориконазол (B, I, рекомендован также ТЛМ);
– микафунгин (C, I);
– липосомальный амфотерицин B (C, III).

Другие варианты могут включать аэрозолизированный липосомальный амфотерицин B и посаконазол с ТЛМ у пациентов в возрасте ≥13 лет. В случае отсутствия реакции трансплантат против хозяина противогрибковая профилактика может быть продлена до прекращения иммуносупрессии и восстановления иммунитета.

При наличии реакции трансплантат против хозяина пациентам, которым была назначена расширенная иммуносупрессивная терапия (включая глюкокортикоиды в терапевтических дозах ≥0,3 мг/кг в день эквивалентно преднизолону или использование противовоспалительных антител), рекомендуется профилактика плесневых и дрожжевых инфекций (A, II).

Доступны следующие варианты:

– посаконазол с ТЛМ для пациентов в возрасте ≥13 лет (B, I);
– вориконазол с ТЛМ для пациентов в возрасте ≥2 лет (B, I);
– итраконазол с ТЛМ (C, II).

Другие варианты могут включать внутривенное введение липосомального амфотерицина B и микафунгина.

У пациентов группы высокого риска с впервые выявленным острым лейкозом или рецидивом заболевания следует учитывать первичную противогрибковую профилактику (B, II). Варианты включают:

– итраконазол + ТЛМ (B, I);
– посаконазол + ТЛМ у пациентов в возрасте ≥13 лет (B, I);
– внутривенное введение липосомального амфотерицина B (B, II);
– флуконазол (C, I, активный только против дрожжей).

Другие возможные варианты включают применение аэрозолированного липосомального амфотерицина B, микафунгина и вориконазола с ТЛМ. Следует проявлять особую осторожность при одновременном применении итраконазола, посаконазола и вориконазола с винкристином и другими противоопухолевыми агентами.

Термин «вторичная химиопрофилактика» подразумевает продолжение терапии достоверно выявленных или предполагаемых ИГИ, возникших во время предыдущего курса лечения лейкоза или присутствующих при аллогенной ТГСК. Риск рецидива ИГИ при этом достигает 30-50%. Рекомендуется использовать вторичную профилактику грибковой инфекции или продлить противогрибковую терапию до тех пор, пока у пациента сохраняется гранулоцитопения или иммуносупрессия (A, II) [2].

Таким образом, инвазивная грибковая инфекция остается жизнеугрожающим состоянием у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. В группе высокого риска, а именно у пациентов с острым миелоидным лейкозом, рецидивом острого лейкоза и у реципиентов после аллогенной ТГСК, следует проводить первичную противогрибковую профилактику. В рамках вторичной профилактики группой EORTC-MSG рекомендовано продолжение терапии достоверно выявленных или предполагаемых ИГИ.

Посаконазол характеризуется безопасностью, хорошей переносимостью, обнадеживающей профилактической и терапевтической активностью, в том числе против резистентных форм инвазивной грибковой инфекции.

Литература

1. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children Zoi Dorothea Pana, Emmanuel Roilides, Adilia Warris, Andreas H. Groll, and Theoklis Zaoutis. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2017; 6 (S1): S3-11.
2. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 2014.
3. Tissot F., Agrawal S., Pagona L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017; 102: 433-444.
4. Fungal Infections in Pediatric Immunocompromised Patients: Epidemiology, Principles of Treatment, and Promising Antifungal Agents Joseph M. Wiley. MD J Pediatr 2010; 156: S74-82.
5. Campoli P., Perlin D.S., Kristof A.S. et al. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. J Infect Dis. 2013; 208: 1717-1728.
6. Vicenzi E.B., Calore E., Decembrino N. et al. Posaconazole oral dose and plasma levels in pediatric hematology-oncology patients. Eur J Haematol. 2018; 100: 315-322.
7. Doring M., Stanchi K.M., Queudeville M. et al. Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol. 2017; 143: 1281-1292.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Пембролізумаб в ад'ювантній терапії меланоми III стадії

Меланома III стадії становить новоутворення будь-якої товщини з розповсюдженням у регіонарні лімфатичні вузли. Стандартним лікуванням таких хворих є видалення первинної пухлини та всіх регіонарних лімфатичних вузлів. Для зменшення ризику рецидиву після хірургічного втручання застосовують ад'ювантну терапію. Відповідно до настанов NCCN (січень 2018 р.), в ад'ювантній системній терапії меланоми можна використовувати інтерферони, біохіміотерапію (поєднання препаратів інтерферону, інтерлейкіну-2 та хіміотерапії) та інгібітори імунних контрольних точок [1].

Пембролізумаб (Кітруда®, MSD) – це препарат гуманізованих моноклональних антитіл проти PD-1 (білка клітинної смерті 1), інгібітор імунної контрольної точки, який блокує зв'язування PD-1 з лігандами PD-L1 та PD-L2 і таким чином відновлює здатність імунної системи атакувати та знищувати ракові клітини. Пембролізумаб є першим протипухлинним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування пацієнтів з нерезектабельними і метастатичними солідними пухлинами з певними генетичними аномаліями незалежно від локалізації чи гістологічного типу новоутворення.

Раніше на підставі результатів дослідження KEYNOTE-006 пембролізумаб був схвалений для застосування при нерезектабельній і метастатичній меланомі. Метою міжнародного багатоцентрового дослідження III фази KEYNOTE-054 було порівняти ефективність пембролізумабу та плацебо в ад'ювантній терапії у пацієнтів з видаленою меланомою III стадії з високим ризиком рецидиву (рис. 1).

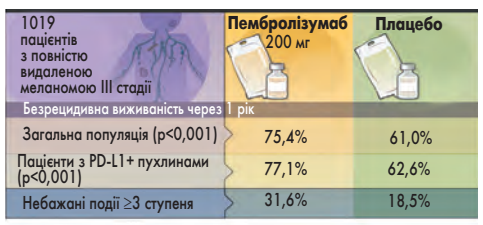


Рис. 1. Ад'ювантна терапія пембролізумабом у пацієнтів з видаленою меланомою III стадії: дослідження KEYNOTE-045

У дослідженні KEYNOTE-054 брали участь пацієнти віком від 18 років з гістологічно верифікованою меланомою шкіри IIIA, IIIB або IIIC стадії за класифікацією AJCC (2009). Основними критеріями включення були:

- повністю видалені первинне вогнище та метастази в регіонарних лімфатичних вузлах;
- хороший функціональний стан (ECOG 0-1);
- високий ризик рецидиву меланоми;
- відсутність аутоімунних захворювань, неконтрольованих інфекцій, потреби в системному введенні кортикостероїдів і попередньої системної терапії меланоми;
- наявність матеріалу метастатично ураженого лімфатичного вузла для визначення експресії PD-L1.

Пацієнтів рандомізували 1:1 для проведення внутрішньовенних інфузій пембролізумабу 200 мг або плацебо через кожні 3 тижні до отримання 18 доз (приблизно 1 рік), розвитку рецидиву захворювання, неприйнятної токсичності, істотного відхилення від протоколу або відкликання інформованої згоди.

Первинною кінцевою точкою була безрецидивна виживаність (БРВ) у загальній популяції та в пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами (експресія PD-L1 у >1% пухлинних клітин за даними імуногістохімії). Вторинні кінцеві точки включали виживаність без віддалених метастазів, загальну виживаність, безпеку та якість життя. БРВ визначали як час від рандомізації до першого рецидиву (локального, регіонарного чи віддаленого) або смерті.

У дослідження залучили 123 клінічні центри у 23 країнах, які з серпня 2015 по листопад 2016 року відібрали для участі 1019 пацієнтів. Середній вік хворих становив 54 роки, переважали чоловіки.

У загальній популяції (ITT; пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату) 12-місячна БРВ становила 75,4% у групі пембролізумабу та 61,0% у групі плацебо (рис. 2А). Це означає, що введення пембролізумабу сприяло зниженню ризику рецидиву або смерті на 43% (p<0,001). Після 18 міс різниця між групами стала ще помітнішою: БРВ становила 71,4 та 53,2% при лікуванні пембролізумабом або плацебо відповідно.

У підгрупі 853 пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами 12-місячна БРВ дорівнювала 77,1% у групі пембролізумабу та 62,6% у групі плацебо (рис. 2Б). У цих пацієнтів застосування пембролізумабу сприяло зниженню ризику рецидиву або смерті на 46% (p<0,001). Так само високу ефективність пембролізумаб продемонстрував і в підгрупі хворих з PD-L1-негативними пухлинами (рис. 2В).

Значне підвищення БРВ при лікуванні пембролізумабом спостерігалося в усіх підгрупах, сформованих з урахуванням початкових характеристик (рис. 3). Зокрема, користь від застосування пембролізумабу статистично не відрізнялась у пацієнтів з меланомою IIIA, IIIB чи IIIC стадії, мікро- або макроскопічним ураженням лімфатичних вузлів, наявністю чи відсутністю виразкування. Статус *BRAF*, стать та індекс маси тіла не мали будь-якого впливу на різницю БРВ між групами пембролізумабу та плацебо (рис. 3).

Втома/астенія та діарея спостерігалися з однаковою частотою в обох групах. Небажані події 3-5 ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням, реєстрували у 14,7% пацієнтів групи пембролізумабу та 3,4% – групи плацебо.

Імунозалежні небажані події частіше відзначали при лікуванні пембролізумабом (37,3% проти 9,0%), більшість таких подій мали 1 або 2 ступінь тяжкості. Серед 43 імунозалежних подій 3-4 ступеня тяжкості, які спостерігали у 36 (7,1%) пацієнтів групи пембролізумабу, 34 події повністю минули з нормалізацією стану, зокрема 21 – упродовж 2 міс після введення останньої дози пембролізумабу.

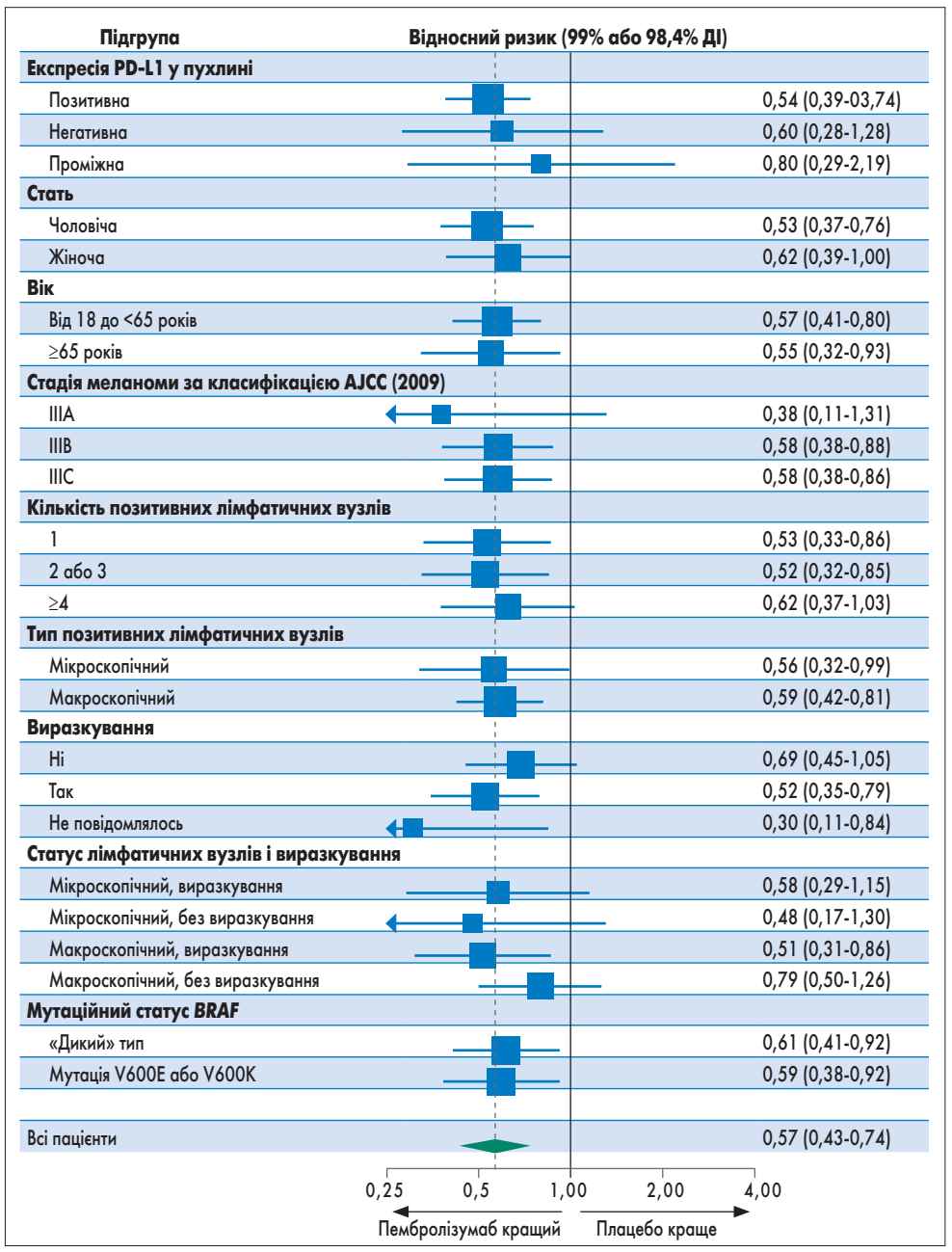


Рис. 3. Виживаність без прогресування у підгрупах

Таким чином, у пацієнтів з видаленою меланомою III стадії ад'ювантна терапія пембролізумабом значно подовжує БРВ і добре переноситься. Введення пембролізумабу зменшувало ризик рецидиву або смерті на 43% в загальній популяції, на 46% – у пацієнтів з PD-L1-позитивною пухлиною та на 53% – у хворих з PD-L1-негативною пухлиною. Отже, для призначення пембролізумабу як ад'ювантної терапії у хворих на меланому не потрібно визначати PD-L1 статус пухлини.

На думку професора Брайана Гастмана, співавтора настанов з лікування меланоми NCCN, результатів дослідження KEYNOTE-054 щодо БРВ буде достатньо, щоб FDA схвалило використання пембролізумабу в ад'ювантній терапії пацієнтів з меланомою [2]. Порівнюючи ефективність пембролізумабу та ніволумабу (ще одного анти-PD-1-препарату, що застосовується при меланомі), Б. Гастман зазначив, що ці препарати є дуже подібними, проте лікування пембролізумабом є більш зручним для пацієнтів у зв'язку з меншою частотою інфузій – кожні 3 тижні замість 2. Крім того, попри те що ніволумаб схвалений FDA для ад'ювантної терапії всіх пацієнтів з меланомою III стадії, його застосування у пацієнтів з меланомою IIIA стадії не вивчалося. Натомість пембролізумаб продемонстрував зіставну користь у пацієнтів з меланомою IIIA, IIIB та IIIC стадії.

Результати дослідження KEYNOTE-054 були опубліковані в онлайн-версії New England Journal of Medicine [3] та представлені на щорічному конгресі Американської асоціації з вивчення раку [4].

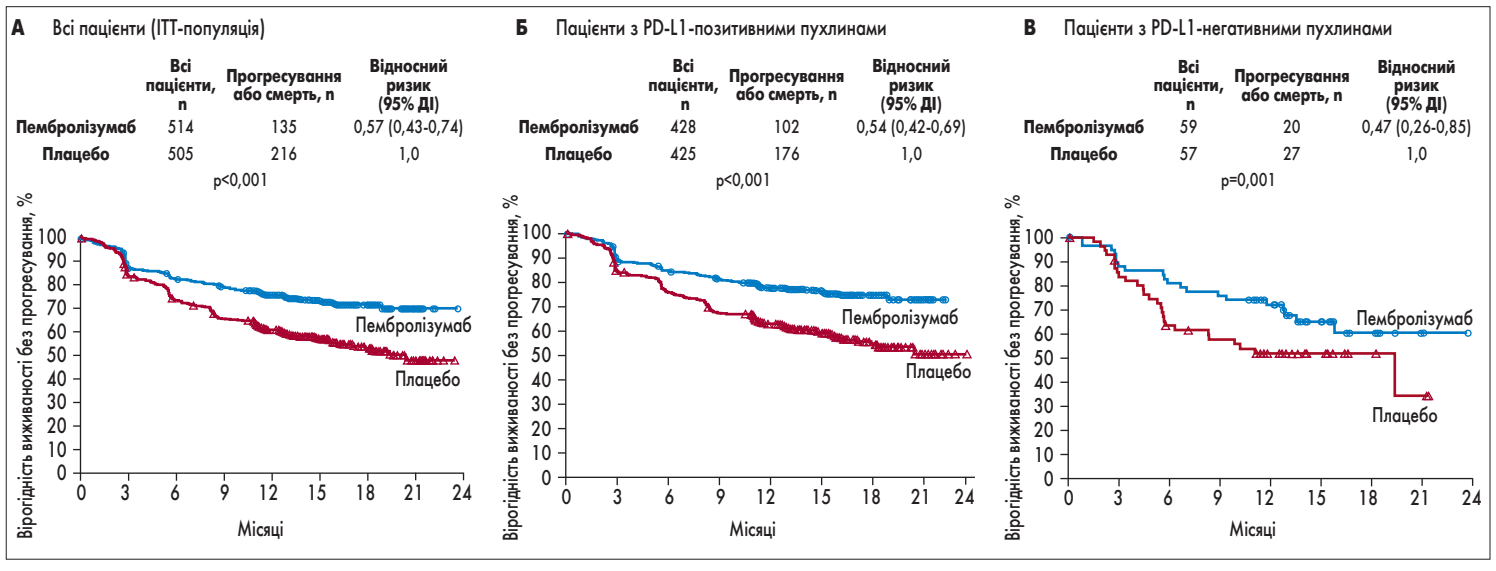


Рис. 2. Виживаність без прогресування в загальній популяції та залежно від статусу PD-L1

Література

1. Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2018 – January 19, 2018.
2. The Benefits of Adjuvant Immunotherapy in Melanoma. www.cancertherapyadvisor.com. Published April 26, 2018. Accessed May 21, 2018.
3. Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med. 2018 Apr 15. doi: 10.1056/NEJMoa1802357 [Epub ahead of print].
4. Eggermont A.M.M. et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: efficacy and safety results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. Oral presentation at: 2018 American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 14-18, 2018; Chicago, IL.

Підготував ***Олексій Терещенко***

ПРЕС-РЕЛІЗ

Пембролізумаб (Кітруда®) у першій лінії терапії раку легені: успішні результати дослідження KEYNOTE-042

У хворих на рак легені пізніх стадій найважливішою метою лікування є подовження тривалості життя. KEYNOTE-042 – перше рандомізоване дослідження III фази, в якому імунотерапевтичний протипухлинний препарат, застосований у монотерапії, порівняно зі стандартною хіміотерапією (ХТ) 1-ї лінії значно покращив загальну виживаність як первинну кінцеву точку в пацієнтів з раком легені [1].

KEYNOTE-042 – міжнародне рандомізоване дослідження III фази, сплановане для порівняння ефективності пембролізумабу та стандартної платиновмісної хіміотерапії в пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним PD-L1-позитивним недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ). Позитивність за PD-L1 визначається як TPS (tumor expression score) ≥1%, тобто експресія PD-L1 принаймні в 1% пухлинних клітин. Учасники KEYNOTE-042 не мали геномних порушень *EGFR/ALK* і раніше не отримували системного протипухлинного лікування. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність, яку оцінювали послідовно у пацієнтів з TPS ≥50, ≥20 та ≥1%. Вторинними кінцевими точками були виживаність без прогресування та частота об'єктивної відповіді.

Загалом у дослідження включили 1274 пацієнти, яких рандомізували 1:1 для призначення пембролізумабу як монотерапії (фіксована доза 200 мг через кожні 3 тижні) або платиновмісної ХТ за однією з двох схем:

1) карбоплатин AUC 5 або 6 мг/мл за 1 хв + доцетаксел 200 мг/м^2 площі тіла через кожні 3 тижні (максимально 6 циклів);

2) карбоплатин AUC 5 або 6 мг/мл за 1 хв + пеметрексед 500 мг/м^2 через кожні 3 тижні (максимально 6 циклів).

Після завершення основного курсу ХТ пацієнти з неплоскоклітинною гістологією НДКРЛ опціонально могли отримувати подальше лікування пеметрекседом 500 мг/м^2.

Проміжний аналіз, проведений Незалежним комітетом з моніторингу даних, показав, що пембролізумаб значно покращує загальну виживаність порівняно з ХТ у пацієнтів з TPS ≥50, ≥20% та в усій популяції дослідження (TPS ≥1%). Профіль безпеки пембролізумабу в KEYNOTE-042 не відрізнявся від такого у попередніх дослідженнях препарату, застосованого як монотерапії у пацієнтів з НДКРЛ.

За рекомендацією незалежного комітету дослідження наразі триває з метою оцінки виживаності без прогресування.

Дані проміжного аналізу KEYNOTE-042 були надані Управлінню з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для прискореного схвалення нового показання. Раніше пембролізумаб (Keytruda®/Кітруда®, MSD) вже отримав схвалення FDA для лікування таких категорій пацієнтів з НДКРЛ:

- монотерапія – 1-ша лінія лікування пацієнтів з метастатичним НДКРЛ з високою експресією PD-L1 (TPS ≥50%) та без геномних порушень *EGFR/ALK* в пухлині;
- монотерапія – 2-га лінія лікування пацієнтів з метастатичним НДКРЛ з експресією PD-L1 (TPS ≥1%), у яких захворювання прогресувало на тлі або після платиновмісної ХТ (у хворих з геномними порушеннями *EGFR/ALK* умовою для призначення пембролізумабу є прогресування захворювання на тлі лікування відповідними таргетними препаратами);
- комбінована терапія з пеметрекседом і карбоплатином – 1-ша лінія лікування пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ.

При метастатичному НДКРЛ пембролізумаб призначають у фіксованій дозі 200 мг через кожні 3 тижні до прогресування захворювання або появи токсичності, яку не можна контролювати. У пацієнтів без прогресування, які добре переносять препарат, лікування можна продовжувати до 24 міс.

За даними трьох попередніх досліджень KEYNOTE (001, 010 та 024), серед 4784 пацієнтів з НДКРЛ, які пройшли скринінг із визначенням експресії PD-L1, 33% мали TPS <1%, 38% – TPS 1-49% і 28% – TPS ≥50% [2]. Таким чином, принаймні дві третини хворих на НДКРЛ пізніх стадій є потенційними кандидатами на монотерапію пембролізумабом у 1-й лінії.

Інвестиційний ринок уже відреагував на результати проміжного аналізу KEYNOTE-042: після повідомлення про успішне досягнення первинної кінцевої точки акції компанії MSD (Merck & Co. у США) зросли на 5% [3]. Пембролізумаб (Кітруда®), який називають імунотерапевтичним препаратом-блокбастером, 2017 року приніс MSD 3,81 млрд доларів. За прогнозами Credit Suisse, 2023 року цей показник сягне 10 млрд доларів.

Докладні результати проміжного аналізу дослідження KEYNOTE-042 будуть представлені на конгресі Американського товариства клінічних онкологів (ASCO 2018), який відбудеться на початку червня у м. Чикаго.

Література

1. KEYTRUDA® (pembrolizumab) Monotherapy Met Primary Endpoint in Phase 3 KEYNOTE-042 Study, Significantly Improving OS as First-Line Therapy in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 in at Least 1 Percent of Tumor Cells. Merck & Co Press Release, dated 9 April 2018, accessed 21 May 2018.
2. Aggarwal C. et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, –010, and –024. Annals of Oncology, 2016; 27 (6): vi359-vi378.
3. Key Keytruda data drives Merck & Co up by 5%. https://www.thepharmaletter.com. Accessed 21 May 2018.

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у І Міжнародному конгресі «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resisstance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів — ***14 AMA PRA Category 1 Credits™,***
10 балами (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.

Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyemi Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів *AMA PRA Category 1 credit™*. Siyemi Learning акредитована ACCME організовувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: info@antibiotic-congress.com

antibiotic-congress.com

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України

ГО «Асоціація хірургів України»

XXIV з'їзд хірургів України,
присвячений 100-річчю від дня народження академіка О.О. Шалімова

26-28 вересня, 2018 року, м. Київ

НАУКОВА ПРОГРАМА

- ☑ Хірургічне лікування бойових ушкоджень, їх ускладнень та наслідків
- ☑ Проблеми абдомінальної, торакальної та судинної хірургії
- ☑ Проблеми ургентної хірургії
- ☑ Ускладнення в хірургії
- ☑ Хірургія ендокринних органів
- ☑ Перитоніт, сепсис та інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги
- ☑ Хірургія серця
- ☑ Дитяча хірургія
- ☑ Трансплантація органів
- ☑ Мікросудинна та пластична хірургія
- ☑ Експериментальна хірургія

Контакти оргкомітету: E-mail: ukrsurgery@gmail.com;

Веб-сторінка конференції: http://as-ukr.org/informatsijne-povidomlennya/

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

Персонифицированная иммунотерапия рака и биомаркеры иммунного ответа

А.А. Ковалев

На развитие современной клинической онкологии большое влияние оказывают два направления – персонификация лечения и достижения в области онкоиммунологии. Последнее десятилетие действительно характеризуется явным прогрессом в иммунотерапии рака. Наиболее перспективными иммунными противоопухолевыми препаратами являются ингибиторы иммунных контрольных точек.

Сегодня зарегистрированы показания к назначению ингибиторов иммунных контрольных точек при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), кожной меланоме и почечноклеточной карциноме.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США провело ускоренную регистрацию в отношении уротелиального и колоректального рака, карциномы из клеток Меркеля, а также разновидностей рака с микросателлитной нестабильностью (MSI) независимо от их анатомической локализации.

Продолжается регистрация показаний к иммунотерапии при гастроэзофагеальном раке, раке головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциноме, мезотелиоме, мелкоклеточном раке легкого, раке яичника, лимфоме Ходжкина, глиобластоме и тройном негативном раке молочной железы (РМЖ).

В то же время накопленный опыт свидетельствует, что эффективность анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1 препаратов и их комбинаций сильно различается при разных типах опухолей и у отдельных пациентов.

Если для проведения персонифицированной таргетной терапии необходимо знать один предиктивный онкомаркер, то для иммунотерапии рака подобная тактика себя не оправдывает.

Взаимоотношения между раковой клеткой и иммунной системой человека очень сложны и меняются во времени.

Это требует изучения и разработки надежных и доступных иммунологических онкомаркеров, особенно при лечении опухолей с низкой частотой иммунного ответа.

Иммунные онкомаркеры (тканевые и циркулирующие) должны быть основаны на анализе иммуногистохимических – ИГХ – характеристик (PD-L1, MSI, инфильтрация опухоли лимфоцитами – TIL), мутационной нагрузки опухоли, а также геномных, метаболомных и микробиомных нарушений.

Экспрессия PD-L1

PD-1 рецепторы экспрессируются на поверхности активированных Т-клеток и их лигандов, PD-L1 и PD-L2 рецепторы экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки.

Значение уровня экспрессии белка PD-L1 на опухолевых клетках было изучено у пациентов с продвинутыми стадиями НМРЛ, меланомы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы и при колоректальном раке. Хороший ответ на терапию был получен при PD-L1 положительных опухолях (≥5% окрашенных опухолевых клеток).

Однако последующие исследования показали противоречивые результаты.

Экспрессия PD-L1 при НМРЛ

Прогностическое и предиктивное значение экспрессии PD-L1 у пациентов с НМРЛ изучалось во многих исследованиях. В некоторых из них не было зарегистрировано увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, в других исследованиях положительные корреляции были обнаружены.

В исследовании с использованием пембролизумаба более высокая частота ответа, более длительное время без прогрессирования и улучшение общей выживаемости наблюдались у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (≥50% клеток с мембранным окрашиванием) по сравнению с PD-L1-негативными пациентами. Исходя из положительных результатов этих исследований, FDA одобрило пембролизумаб для использования у ранее не леченных больных с метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥50% в первой линии терапии.

Однако сегодня также известно, что значительное число пациентов НМРЛ с положительным статусом PD-L1 не реагируют на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Количество таких больных предположительно составляет 40-50%.

И наоборот, приблизительно 15% PD-L1-негативных пациентов с НМРЛ отвечают на этот вид лечения.

В целом анализ проведенных исследований позволяет сделать вывод о важной роли экспрессии PD-L1 в качестве предиктивного биомаркера, преимущественно у больных НМРЛ.

Экспрессия PD-L1 при кожной меланоме

Результаты проведенных исследований подтверждают положительную роль экспрессии PD-L1 в качестве предиктивного биомаркера при иммунотерапии кожной меланомы. В то же время некоторые пациенты с PD-L1-отрицательной меланомой также демонстрируют стойкий клинический эффект от этого вида лечения.

Сегодня экспрессия PD-L1 сама по себе не используется для отбора пациентов с кожной меланомой в качестве кандидатов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

При раке других локализаций роль этого маркера является облигатной, и ее еще предстоит изучить.

Сложности при определении PD-L1

Сегодня для выявления экспрессии PD-L1 используются ИГХ-наборы антител различных производителей. По данным Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project, во время ИГХ-исследований отмечается плохая конкордантность при оценке экспрессии белка PD-L1 с различными коммерческими антителами. Использование анти-PD-L1 антител различных производителей затрудняет проведение сравнительного анализа клинических исследований и в будущем может оказаться преградой для обобщающих метаанализов.

С помощью метода количественной иммунофлюоресценции была установлена выраженная интратуморальная гетерогенность экспрессии PD-L1 в различных участках ткани опухоли у одного и того же пациента.

Это говорит о том, что образец опухолевой ткани, полученный с помощью игольной биопсии, может не отражать полного иммунного фенотипа опухоли.

Уровни экспрессии PD-L1 могут меняться со временем. Поэтому одним из недостатков проведенных исследований была оценка степени экспрессии PD-L1 не в свежем, а в архивном биопсийном материале. Очевидно, что архивный материал не может отражать иммунный статус опухоли на момент проведения терапии, поскольку эпитопы PD-L1 при длительной или неадекватной фиксации опухолевого материала являются потенциально нестабильными. Кроме того, иммунный статус опухоли будет меняться в результате различных терапевтических воздействий (химиотерапия, таргетная терапия, радиационное лечение).

Было показано также, что между первичной опухолью и отдаленным метастазом в характере экспрессии PD-L1 имелась очень слабая корреляция. Это говорит о том, что необходимо проводить исследование тканевых иммунных маркеров не только в первичной опухоли, но и в различных анатомических участках метастатической опухоли, что в принципе невозможно.

Наконец, следует учитывать, что могут возникнуть проблемы с подсчетом и интерпретацией ИГХ-исследований.

В некоторых случаях точно различить отдельные типы клеток затруднительно, так как и раковая клетка, и ассоциированный с опухолью макрофаг могут демонстрировать цитологический плейоморфизм.

Экспрессия PD-L1 может наблюдаться в разных клетках опухолевого микроокружения – опухоль-ассоциированных фибробластах, активированных лимфоцитах, ассоциированных с опухолью макрофагах, дендритных клетках.

Инфильтрация опухоли лимфоцитами

Ткань солидной опухоли представлена не только злокачественными клетками, но и клетками микроокружения. Лимфоциты, инфильтрирующие опухолевую ткань, играют важную роль в реализации иммунного ответа.

Для большинства пациентов, не отвечающих на иммунную терапию, во время прогрессирования заболевания характерна незначительная TIL («иммунологическое игнорирование»).

У других пациентов иммунные инфильтраты обнаруживаются не внутри, а вокруг внешнего края опухолевых клеток (внешний, так называемый исключенный, инфильтрат).

При плохом иммунном ответе могут выявляться обширные интратуморозные иммунные инфильтраты, но с минимальной экспрессией в этих лимфоцитах рецепторов PD-L1 (нефункциональный иммунный инфильтрат).

При истощенном PD-1/CTLA-4 фенотипе иммунного инфильтрата Т-клетки сохраняют способность продуцировать IFN-γ, но утрачивают способность продуцировать другие цитокины – TNF-α и IL-2, что не позволяет им реализовать свой противоопухолевый потенциал. PD-L1-положительные опухоль-инфильтрирующие лимфоциты включают также миелоидные клетки (макрофаги и дендритные клетки). Иммунные В-клетки обычно являются PD-L1 отрицательными.

Ряд исследований показали, что увеличение числа опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, экспрессирующих CD8, PD-1 или PD-L1 в инвазивной части опухоли, связано с лучшими результатами и более длительной выживаемостью у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций.

У пациентов с хорошим ответом на иммунотерапию опухолевая ткань после лечения обычно представлена плотным иммунным инфильтратом и обширным некрозом опухолевых клеток.

У пациентов с метастатической меланомой увеличение в опухоли доли CD8+ Т-клеток с высокой экспрессией как PD-1, так и CTLA-4 (PD-1hi/CTLA-4hi) сильно коррелировало с ответом на пембролизумаб или ниволумаб.

Пациенты с плотностью цитотоксических Т-лимфоцитов PD-1hi/CTLA-4hi >20% имели более высокую частоту ответа и более длительную продолжительность времени без прогрессирования.

Шкала Immunoscore как предиктивный маркер иммунного ответа

Иммунные клетки обнаруживаются как в глубине солидной опухоли, так и на периферии, в ее инвазивной части. Подсчет количества лимфоцитов, инфильтрирующих обе части опухоли, позволяет повысить точность отдаленного прогноза и предсказать ответ на иммунотерапию. Впервые такие исследования проведены у пациентов с колоректальной карциномой на ранней стадии.

Метод определения соотношения количества инфильтрирующих лимфоцитов в разных частях солидной опухоли был назван шкалой Immunoscore и предложен как инструмент для иммунной классификации опухолей, а также для прогнозирования ответа на терапию.

Продолжение на стр. 38.

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

Персонифицированная иммунотерапия рака и биомаркеры иммунного ответа

Продолжение. Начало на стр. 37.

Immunoscore отражает плотность двух популяций лимфоцитов – CD8+ и CD45RO+ – в глубине и в инвазивных областях опухолей в поле зрения (мм²).

Тип «0»: 0-14 лимфоцитов CD8+/HPF в поле зрения.

Тип «1»: 15-39 CD8+/HPF лимфоцитов, тип «2» – 40-69 CD8+/HPF лимфоцитов, тип «3» >70 CD8+/HPF лимфоцитов в поле зрения.

Многофакторный анализ, проведенный на основании изучения пациентов с колоректальным раком, показал преимущество шкалы Immunoscore перед общепринятыми системами классификации AJCC-UICC и TNM в отношении прогнозирования рецидива и выживаемости на ранних стадиях колоректального рака.

Исследования подтвердили, что высокая степень иммунной инфильтрации в разных участках опухоли напрямую коррелирует с лучшим исходом заболевания.

В настоящее время исследуется применение шкалы Immunoscore при кожной меланоме. Сделано предположение, что подсчет TIL может оказать влияние на принятие решения о проведении адъювантной терапии меланомы III стадии после удаления первичной опухоли и терапевтической лимфодиссекции.

Было показано, что высокая плотность PD-L1-положительных иммунных клеток в строме опухоли и PD-1-положительных опухоль-ассоциированных лимфоцитов у больных НМРЛ I-IIIA стадий также связана с лучшей выживаемостью. Наоборот, низкая плотность PD-L1-положительных иммунных клеток в строме и низкая плотность PD-1-позитивных опухоль-ассоциированых лимфоцитов связаны с плохой специфической выживаемостью на ранних стадиях заболевания.

Полезность шкалы Immunoscore для прогнозирования ответа на терапию при продвинутых стадиях НМРЛ остается предметом дальнейшего изучения.

Имеются противоречивые данные о ценности теста TIL у больных РМЖ.

Так, при тройном негативном фенотипе высокая TIL связана с повышением частоты pCR и улучшением выживаемости, поэтому является позитивным предиктивным и прогностическим маркером.

При люминальном фенотипе РМЖ повышенная TIL, наоборот, связана с более агрессивным течением и худшей выживаемостью.

Для широкого клинического использования данной шкалы необходимо преодолеть технические барьеры. Для эффективного применения теста требуются надежные программные решения автоматического обнаружения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, эффективная и точная интерпретация большого количества данных о плотности иммунных клеток в тканях опухоли.

Учитывая связь между наличием CD8+ Т-клеток в инвазивном крае опухоли с уровнем экспрессии PD-1 и PD-L1 в раковых клетках и лимфоцитах, значение шкалы Immunoscore как возможного маркера ответа на терапию в ближайшее время будет представлять большой интерес.

Мутационная нагрузка, неоантигены и микросателлитная нестабильность

Одним из новых биомаркеров для прогнозирования реакции на иммунотерапию рака является мутационная нагрузка опухоли, которая определяется количеством несинхронных мутаций в кодирующей области генома.

Опухолевые клетки с более высоким уровнем мутационной нагрузки могут лучше распознаваться иммунной системой и, следовательно, способствовать развитию более сильного иммунного ответа.

Многочисленные мутации в опухолевых клетках нередко приводят к генерации новых антигенов, называемых неоантигенами. Распознанные иммунной системой неоантигены повышают реактивность Т-лимфоцитов против клеток опухоли.

Возможно, этим объясняется высокая эффективность иммунотерапии при НМРЛ и кожной меланоме – опухолях, имеющих большее количество соматических мутаций, чем другие солидные опухоли.

Повышение мутационной нагрузки зависит не только от количества соматических мутаций в клетке, но и от степени нарушений в системе репарации поврежденной ДНК (система MMR).

Большое число мутаций в генах, отвечающих за репарацию ДНК, приводит к развитию феномена MSI. Микросателлитная нестабильность обратно коррелирует со способностью восстанавливать ошибки ДНК и, как было продемонстрировано, имеет сильную предиктивную связь с ответом на иммунотерапию рака.

Роль дефицита MMR в качестве маркера клинической пользы от иммунотерапии была изучена у больных с различными прогрессирующими солидными опухолями. Наличие молекулярных аномалий, ведущих к MSI, сегодня признано положительным предиктивным маркером при рассмотрении вопросов назначения иммунотерапии. В 2017 г. этот тест рекомендован FDA для клинического использования, независимо от анатомической локализации опухоли.

Рекомендации, основанные на выявлении мутационной нагрузки, MMR и MSI в качестве предиктивных маркеров иммунотерапии, являются многообещающими, однако все еще нуждаются в критической оценке.

Так, в исследования серии KEYNOTE, послужившие основанием для рекомендаций FDA, были включены малые когорты онкологических пациентов, ранее получавших разные виды терапии. Кроме того, для анализа были использованы образцы тканей опухолей, полученные на разных этапах болезни.

Важно отметить, что в этих исследованиях были также группы пациентов с высокой мутационной нагрузкой, не реагирующие на иммунотерапию, и наоборот, пациенты с низкой мутационной нагрузкой, но хорошим ответом на анти-PD-L1 терапию.

Новые перспективы в выявлении предиктивных иммунных маркеров открываются при использовании полного комплексного геномного профилирования опухоли за счет технологий секвенирования нового поколения (NSG).

Секвенирование нового поколения

Применение технологии NSG позволило выяснить, почему некоторые опухоли с низкой мутационной нагрузкой хорошо реагировали на иммунотерапию. Такой, на первый взгляд, «парадоксальный» ответ наблюдали у пациентов с НМРЛ и наличием мутаций в генах *BRAF* или *MET*. Был сделан вывод, что эти редкие мутации, встречающиеся при НМРЛ с частотой не более 1,5-2,0%, позволяют выявлять тех больных, которые получат пользу не только от таргетной терапии, но и от анти-PD-L1 ингибиторов.

Также было обнаружено, что пациенты с высокой общей мутационной нагрузкой и мутациями в гене *STK11* имеют низкие шансы ответа на иммунотерапию.

Мутации в генах *STK11*, *BRAF* и *MET*, по-видимому, определяют прогноз на иммунотерапию не только при НМРЛ, но и при других солидных опухолях.

Мутации в генах *PTEN*, *PI3K*, *AKT*, *EGFR* и *MYC* оказывают влияние на активность противоопухолевого иммунитета и резистентность к анти-PD-L1.

Активно изучаются другие молекулы, участвующие в инактивации Т-клеток: индоламиндиоксигеназа (IDO), молекула адгезии клеток РЭА1, TIM-3, LAG-3, VISTA, TIGIT, трансформирующий фактор роста-β, а также другие гены, участвующие в механизме мезенхимальной трансформации.

Все эти молекулярные события способствуют иммунной резистентности к анти-PD-L1 терапии.

Таким образом, результаты клинических исследований 2017 г. действительно показали важность неоантигенной нагрузки опухоли при прогнозировании реакции на иммунотерапию, однако эта зависимость оказалась нелинейной.

Для понимания сложности и системности иммунного ответа, прогнозирования чувствительности или резистентности клеток рака к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек необходимо решить проблему использования в ежедневных клинических условиях современных методов геномного анализа оценки целых экзомов – технологии секвенирования нового поколения.

Эндогенный интерферон-гамма

Интерферон-гамма (IFN-γ) представляет собой цитокин, который играет ключевую роль в иммунной регуляции и противоопухолевом иммунитете. IFN-γ продуцируется естественными клетками-киллерами при врожденном иммунном ответе или активированными Т-клетками во время формирования антигенспецифического (противоопухолевого) иммунитета.

IFN-γ увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и тем самым участвует в презентации антигенов.

Экспрессия рецептора PD-L1 на раковых клетках солидной опухоли также индуцируется IFN.

Частота ответа на терапию пациентов с солидными опухолями при высокой экспрессии рецепторов IFN-γ составляет 33%, а пациентов, отрицательных по экспрессии IFN-γ, только 8%.

Наибольшая частота противоопухолевого ответа (46%) зарегистрирована у пациентов, позитивных как по экспрессии рецепторов IFN-γ, так и по экспрессии PD-L1.

Такая закономерность четко прослеживалась у больных с кожной меланомой, но была слабой у больных НМРЛ и раком почки.

Есть доказательства, что IFN принимает участие в формировании эффекта приобретенной иммунной резистентности.

Было показано, что мутации в генах *JAK1* и *JAK2*, которые кодируют ассоциированные с IFN тирозинкиназы, связаны с приобретенной резистентностью к терапии пембролизумабом. При прогрессировании таких опухолей обнаруживались усеченные мутации в генах *JAK1* и *JAK2*.

Учитывая важную роль IFN-γ в развитии адаптивного иммунного ответа, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, является ли сигнальный статус IFN надежным предиктивным биомаркером для ответа на иммунотерапию при различных типах рака.

Сывороточные маркеры иммунного ответа

Роль сывороточных иммунных маркеров во время иммунотерапии рака была изучена у пациентов с НМРЛ и кожной меланомой, получавших ипилимумаб и пембролизумаб. Оказалось, что сывороточная лактатдегидрогеназа (LDH) и количество иммунных клеток в крови могут быть полезными предикторами ответа на иммунотерапию.

О благоприятном прогнозе свидетельствовали стабильно высокие абсолютные количества лимфоцитов, низкие абсолютные количества моноцитов, а также увеличение количества лимфоцитов во время проводимой терапии.

С улучшением клинического ответа и повышением общей выживаемости во время иммунотерапии были также связаны исходные высокие количества эозинофилов в крови и раннее (от 18 суток до 7 недель) увеличение их количества после первой и двух последующих инфузий лекарственного препарата.

В исследованиях с участием пациентов с кожной меланомой выявлена положительная прогностическая ценность таких маркеров, как высокие относительные количества эозинофилов, высокие относительные количества лимфоцитов, низкие уровни LDH и отсутствие висцеральных метастазов.

Присутствие всех четырех факторов было связано с хорошим прогнозом, выживаемостью без прогрессирования (58,3%) и общей выживаемостью в течение 1 года (83,9%).

Сывороточные маркеры легко оценить в ежедневных тестах, которые рутинно используются в клинической практике. Они удобны для осуществления контроля в течение всего курса терапии.

PD-L1 позитивные циркулирующие опухолевые клетки

Циркулирующие в крови опухолевые клетки (ЦОК) представляют собой пул наиболее агрессивных злокачественных клеток, обладающих высоким метастатическим потенциалом и наиболее полно отражающих фенотип злокачественной опухоли.

Mazel и соавт. впервые упомянули о возможности оценки PD-L1 в циркулирующих опухолевых клетках у больных РМЖ. Полученные данные свидетельствовали о возможности использования PD-L1 положительных ЦОК для оценки прогноза при метастатическом раке во время анти-PD-L1 терапии.

В докладе 2016 г. C. Nicolazzo и соавт. сообщили о возможности мониторинга

PD-L1 позитивных ЦОК для идентификации тех групп пациентов с НМРЛ, которые лучшим образом ответят на иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Имеются также интересные данные о том, что наличие экспрессии PD-L1 в циркулирующих опухолевых клетках является чувствительным предиктивным маркером эффективности цитотоксической химиотерапии, отражая механизм уклонения клеток от лечения.

Наличие PD-L1 позитивных ЦОК к шестому месяцу терапии у больных метастатическим НМРЛ является свидетельством неэффективности лечения и плохого прогноза. PD-L1 отрицательные ЦОК не отражают такой зависимости.

Роль микробиоты в формировании иммунного ответа

Микробиоту называют забытым органом человеческого тела.

Наш организм состоит на 10% из человеческих и на 90% из бактериальных клеток. Более 70% этих бактерий не могут быть выделены в виде чистой культуры и не обнаруживаются обычными микробиологическими методами. Нам до сих пор известно не более 5% населяющих нас бактерий.

Функции микробиоты чрезвычайно разнообразны. Если микробиота толстого кишечника является большим «ферментативным органом», то микробиота тонкой кишки обладает собственным метагеномом (в 150 раз больше человеческого) и высокой метаболической активностью.

Микробиота человека активно влияет на иммунитет и принимает участие в формировании иммунного ответа.

Известно, что микробиота участвует в синтезе иммуноглобулинов и таким образом стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, является хранилищем микробных, плазмидных и хромосомных генов, способствует выведению эндо- и экзогенных токсинов, захватывает и выводит из организма вирусы, разрушает мутагены, синтезирует сигнальные молекулы (нейротрансмиттеры), повышает резистентность эпителиальных клеток к канцерогенам, может тормозить или стимулировать противоопухолевый иммунитет.

Известно, что такие бактерии, как *Bifidobacter* spp. и *Bacteroides* spp., повышают ответ на анти-PD-L1 противоопухолевую терапию.

Вероятно, что в скором будущем некоторые микробиомные маркеры будут рассматриваться в качестве предиктивных во время иммунотерапии рака.

Радиоиммунные маркеры опухолевого ответа

Очевидно, что биомаркеры, полученные из образцов опухолевой ткани в различные периоды опухолевого роста, не лишены недостатков.

Для прогнозирования результатов иммунотерапии клиницисты нуждаются в неинвазивных функциональных методах для визуализации и количественного определения клеток-мишеней *in vivo*.

Перспективным направлением, отвечающим этим требованиям, является иммуно-ПЭТ.

Так, для неинвазивного отслеживания цитотоксических Т-клеток во время иммунотерапии рака в экспериментальных мышиных моделях уже используется меченый ^{89}Zr-десферриоксамином анти-CD8-cys-диабод (^{89}Zr-malDFO-169 cDb).

Радиоактивно меченый эктодомен рецептора PD-L1, высокоаффинный конкурент антагониста PD-L1, используется в качестве ПЭТ-визуализатора для обнаружения PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных опухолей.

Дальнейшая разработка и применение радиоиммунных функциональных методов визуализации соответствующих мишеней *in vivo* позволит решить проблему гетерогенности опухолей и нивелировать недостатки биомаркеров, полученных из образцов опухолевой ткани.

Заключение

Иммунотерапия рака может изменить и уже меняет существующую стратегию лечения онкологических больных. Безусловный эффект от иммунотерапии был получен у многих больных при лечении иммунозависимых опухолей – НМРЛ, кожной меланомы и уротелиальной карциномы. Однако вскоре выяснилось, что эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек сильно отличается у отдельных пациентов.

Исходя из главной парадигмы современной онкологии, новый вид лечения должен отвечать принципам персонифицированного подхода, основанного на тщательном анализе индивидуальных предиктивных онкомаркеров.

На сегодняшний день единственным маркером, позволяющим прогнозировать эффект иммунотерапии у больных НМРЛ, считается высокая (>50%) экспрессия PD-L1 в раковых клетках. Однако не все пациенты с высоким уровнем экспрессии отвечают на иммунотерапию. С другой стороны, пациенты без экспрессии PD-L1 иногда хорошо реагируют на этот вид лечения.

Эта неопределенность привела к тому, что появились статьи с ироничными названиями, например: «Исследование биомаркеров PD-L1 для немелкоклеточного рака легкого: правда или фикция?» (C. Grigg, N.A. Rizvi, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 16 August 2016).

Учитывая сложность биологии рака и еще более сложные взаимоотношения опухоли и иммунной системы человека, полностью предсказать иммунотерапевтический ответ при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек пока невозможно.

Так или иначе по состоянию на 2017 г. роль прогностических и предиктивных биомаркеров во время проведения анти-PD-1 и PD-L1 иммунотерапии все еще остается предметом активного изучения. Количество публикаций на эту тему продолжает увеличиваться.

Выявление индивидуальных ИГХ-маркеров, мутационной нагрузки опухоли, метаболомных, микробиомных и геномных нарушений, отвечающих за противоопухолевый иммунитет, будет предметом ближайших исследований.

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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? .....

.....

IPSEN Innovation for patient care

CSD HEALTH CARE ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update

Нові дані щодо діагностики та лікування від експертів-практиків

13 квітня 2018 року в м. Києві у конференц-залі готелю Ibis Kiev Railway Station відбулася ІІІ науково-практична конференція для лікарів-патологоанатомів «Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update». Цього разу захід був присвячений ознайомленню з сучасними стандартами та алгоритмами патоморфологічної діагностики та лікування нейроендокринних пухлин.

Конференція, яка зібрала понад 70 фахівців з багатьох міст України, була організована за ініціативи компанії Ipsen у співпраці з Патоморфологічною лабораторією CSD Health Care (м. Київ).

З вітальним словом до учасників звернувся **головний лікар Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, кандидат медичних наук Олексій Олександрович Селезньов,** який у своєму виступі подякував компанії Ipsen за співпрацю, а також підкреслив, що подібні заходи сприяють поліпшенню якості діагностики та розвитку концепції персоналізованого лікування онкологічних хворих в Україні.

Відкрила конференцію **заступник директора з наукової роботи, завідувач морфологічного відділу Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, доктор медичних наук, професор Оксана Миколаївна Сулаєва.** Вона розповіла про епідеміологію та патогенез гетерогенної групи новоутворень, які походять з гормонопродукувальних клітин дифузної ендокринної системи, що розвиваються з ендодерми (NET). Спектр гормонів, які можуть секретувати ендокринні клітини, є ембріонально детермінованим і визначається локалізацією в органах, що є похідними.

Перебіг і прогноз NET залежать від широкого спектра факторів, включаючи локалізацію, гістологічну будову, ступінь диференціювання, стадію пухлинного росту, секрецію гормонів і вид гормону, який секретують ендокринні клітини. Окрім найбільш типових спорадичних варіантів, NET можуть бути складовою частиною генетично детермінованих синдромів, зокрема множинної ендокринної неоплазії (MEN) 1 та 2 типу. Найбільш частою локалізацією NET є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), зокрема тонка кишка; близько 25% NET формуються у бронхолегеневій системі, майже 1% – у підшлунковій залозі. Крім того, можливий розвиток NET у тимусі, передміхуровій залозі, яєчниках та інших органах.

Незважаючи на значну гетерогенність, всі NET мають спільні ознаки: утворюються із клітин дифузної ендокринної системи, можуть секретувати гормони та біологічно активні речовини, експресують нейроендокринні маркери та мають спільні патогістологічні характеристики.

Більшість характеристик і класифікація NET є органоспецифічними. При цьому найбільш агресивними є NET, що розвиваються у підшлунковій залозі, хоча багато в чому прогноз залежить від стадії пухлинного росту. Виживаність хворих із NET значно зменшується у пацієнтів з регіонарними та віддаленими метастазами.

Важливим фактором, що визначає біологічну поведінку NET, є ступінь диференціювання пухлинних клітин. За оновленою класифікацією NET шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, виділяють високодиференційовані NET (за ступенем злоякісності поділяються на G1, G2 і G3) та низькодиференційовані – нейроендокринні карциноми (NEC). NET G1 характеризуються відносно повільним ростом, хоча вважаються потенційно злоякісними. Пухлини G2 є менш передбачуваними й більш агресивними. Гістологічний ступінь G3 відповідає найвищому ризику малігнізації. Нейроендокринні карциноми відрізняються від NET G3 генетично та морфологічно. Під час диференційної діагностики важливо враховувати клінічну історію (прогресування NET G1/G2), морфологічні ознаки, молекулярний профіль (мутації *MEN1, DAX, ATRX* або *TP53, RB1*). Крім того, NET G3 та NEC відрізняються за проліферативною активністю: для NET G3 частка Ki-67 позитивних клітин становить 40-55%, тоді як для NEC характерна імунопозитивна реакція на Ki-67 у більш ніж 55% клітин.

Патогенез розвитку та прогресування NET є мультифакторним, проте на сьогодні визначені ключові фактори росту, залучені до стимуляції проліферації ендокринних клітин (EGF, TGFβ_1, IGF1/2, CTGF). Крім того, стимуляторами функціональної активності та проліферації ентероендокринних клітин травного тракту та нейроендокринних клітин бронхолегеневої системи можуть бути зовнішні стимули (нутрієнти, мікробіота, цитокіни та ін.). На рівні внутрішньоклітинних сигнальних систем важлива роль в туморогенезі відводиться активації сигнальних шляхів AKT/ERK/SMAD і mTOR. Альтернативним негативним регулятором пухлинного росту при NET є соматостатин, сигнал якого передається через відповідні рецептори.

Продовжив конференцію **завідувач відділу молекулярної патології та генетики Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Дмитро Олександрович Шапочка** з доповіддю про роль спадкової схильності у молекулярній патології NET.

NET, як і багато інших пухлин, можуть бути спадково зумовленими або спорадичними. Частка спадково зумовлених NET є відносно невеликою, ці пухлини є компонентом синдромів MEN. У 1903 р. був описаний перший випадок множинних аденом ендокринних залоз. Протягом наступних десятиліть з'являлися окремі повідомлення про подібні випадки, і в 1954 р. були зафіксовані перші родоводи сімей із цим захворюванням. У 1968 р. Steiner і співавт. запровадили поняття «множинна ендокринна неоплазія» і запропонували називати MEN-1 та MEN-2 синдромами Вермера і Сіппла відповідно.

Залежно від наявності мутації в генах *MEN1, RET* чи *CDKN1B* синдроми MEN поділяються відповідно на MEN-1, MEN-2a/MEN-2b та MEN-4. Кожен із цих синдромів асоціюється з підвищеним ризиком розвитку NET і деяких інших пухлин у різних органах.

Крім MEN, NET можуть розвиватись при інших спадкових синдромах, як-от хвороба Гіппеля – Ліндау, нейрофіброматоз 1 типу, туберозний склероз і комплекс Карні.

Головний лікар Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, кандидат медичних наук О.О. Селезньов розповів про принципи патоморфологічної класифікації NET.

Згідно з сучасною класифікацією, NET поділяють на:

- епітеліальні пухлини з переважним нейроендокринним диференціюванням: NET (NET G1-G3) та нейроендокринні карциноми – NEC (великоклітинна – LC NEC та дрібноклітинна – SC NEC);
- пухлини зі змішаним залозистим і нейроендокринним диференціюванням: змішані аденонейроендокринні карциноми (MANEC), низькодиференційована нейроендокринна карцинома високого ступеня злоякісності із залозистим диференціюванням, аденокарцинома з нейроендокринними характеристиками;
- інші пухлини з нейроендокринним диференціюванням: примітивна NET (PNET)/саркома Юїнга, параганглioма/феохромоцитома;
- карциноми з рабдоїдним фенотипом.

Залежно від кількості мітозів та індексу проліферації Ki-67 розрізняють високо- та низькодиференційовані NET.

За типом гістологічної будови Saga і Tazawa виділяють 5 типів високодиференційованих NET:

- тип А – сформовані із солідних гнізд (93% NET тонкої кишки і 50% NET апендикса; зазвичай секретують серотонін);
- тип В – складаються з трабекулярних або стрічкоподібних структур (зазвичай зустрічаються в прямій кишці, рідко – в апендиксі; секретують глюкагон, глюкагоноподібний пептид і пептид YY);
- тип С – утворені з тубулярних, ацинарних або розеткоподібних (тобто псевдозалозистих) структур (20% NET апендикса, часто розвиваються у дванадцятипалій кишці, синтезують соматостатин);
- тип D – мають низьке або атипове диференціювання з переважно дифузним характером росту;
- змішаний тип.

О.О. Селезньов назвав класичні маркери нейроендокринних пухлин та продемонстрував особливості їх експресії при NET.

До особливих типів NET належать медулярні карциноми щитоподібної залози, паратиреоїдні пухлини, NET передньої частки гіпофіза, NET тимуса та середостіння, келихоподібний карциноїд, NET грудної залози, гангліоцитарна параганглioма, дрібноклітинні нейроендокринні карциноми яєчника, карцинома з клітин Меркеля.

Друга презентація **О.О. Селезньова** була присвячена контролю якості імуногістохімічних досліджень при діагностиці NET. Дотримання якості реалізується протягом трьох етапів: преаналітичного, аналітичного та післяаналітичного. На кожному з них є дуже багато факторів, які можуть мати вплив на якість дослідження. Тому кожна лабораторія має впровадити певну систему контролю якості, причому якість має контролювати не лаборант, а лікар, який встановлює діагноз. Якість фарбування при імуногістохімічному дослідженні значно варіює у різних лабораторіях і залежить від устаткування та досвіду персоналу. Через це неможливо стандартизувати методику фарбування, але необхідно стандартизувати кінцевий результат, тобто пофарбований препарат. Саме такий принцип використовується у європейській системі незалежного контролю якості Nordic Immunohistochemical Quality Control (NordiQC). Слід зазначити, що на сьогодні CSD Health Care – єдина патоморфологічна лабораторія в Україні, яка щорічно підтверджує високу якість виконуваних досліджень у системі NordiQC.

Лікар-патолого-анатом Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Ірина Володимирівна Перепьолкіна у своїй доповіді детально зупинилась на питаннях диференційної діагностики метастазів нейроендокринних пухлин. За її спостереженнями, у багатьох випадках метастази NET помилково визначають як метастази аденокарциноми. У разі нетипової варіантної морфології на користь нейроендокринного походження метастазу може свідчити негативна експресія цитокератинів 7 та 20 (крім карцином з клітин Меркеля) у стандартній діагностичній панелі. Натомість у більшості аденокарцином ці маркери є позитивними.

Після визначення нейроендокринної етіології метастазу і високого диференціювання NET необхідно встановити локалізацію первинної пухлини залежно від варіанта експресії CDX2, TTF-1 та Islet-1 (pPAX8).

При низькодиференційованих NET або нейроендокринних карциномах подібного алгоритму для визначення первинного вогнища немає. Корисним може бути

Гості та учасники конференції

виявлення експресії hASH-1/mASH-1 – транскрипційних факторів, залучених у ранні етапи розвитку нервових і ендокринних клітин-попередниць у різних органах.

Доповідь **провідного лікаря-патологоанатома Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Олени Олександрівни Кошик** була присвячена диференційній діагностиці NET легені.

Згідно з оновленою класифікацією пухлин легені (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2015), NET легені поділяють на пухлини з нейроендокринною морфологією (типовий та атиповий карциноїд, великоклітинна нейроендокринна карцинома, дрібноклітинна карцинома) та інші пухлини з нейроендокринним диференціюванням (пульмональна бластома, PNET, карциноми з рабдоїдним фенотипом та ін.). Найчастіше виявляють дрібноклітинну карциному (15-20% усіх злоякісних пухлин легені).

На відміну від гастроентеропанкреатичних NET, при діагностиці пухлин легень експресія Ki-67 має менше значення, натомість важливими є наявність зон некрозу та кількість мітозів. При цьому кількість мітозів необхідно рахувати у hot spots із визначенням кількості позитивних клітин у розрахунку не на поле зору, а на певній площі (2 мм^2).

Для диференційної діагностики NET легені корисним може бути визначення експресії HASH-1 та MASH-1. Маркер HASH-1 також має певне прогностичне значення, його висока експресія при дрібноклітинній карциномі легені асоціюється із гіршою виживаністю.

О.О. Кошик зазначила, що точне визначення типу пухлини за допомогою імуногістохімічних та молекулярних досліджень є дуже важливим, оскільки дозволяє ще на етапі біопсії обрати персоналізоване лікування, яке буде найбільш ефективним у конкретного пацієнта.

Особливості патоморфологічної діагностики та стадіювання нейроендокринних пухлин ШКТ роз'яснив **лікар-патолог-анатом Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Ярослав Олександрович Домбровський.**

У своїй доповіді він зазначив, що при NET ШКТ головним є визначити ступінь диференціювання пухлини та стадію TNM. За ембріогенезом відповідно до відділів кишкової трубки NET ШКТ поділяють на пухлини foregut (передньої), midgut (середньої) та hindgut (кінцевої) частини. Ці пухлини мають різні клінічні, імуногістохімічні та біохімічні властивості. Карциноїдний синдром найчастіше розвивається при пухлинах midgut з локалізацією у тонкій кишці, апендиксі та проксимальній частині товстої кишки.

У новій класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я NET G3 не є синонімом NEC. Нейроендокринна карцинома – це низькодиференційована неоплазія високого ступеня злоякісності, утворена з дрібних, великих або проміжних клітин (у деяких випадках з ознаками NET), які експресують маркери нейроендокринного диференціювання (більшою мірою синаптофізин), мають виражену ядерну атипію, мультифокальний некроз та високий рівень мітотичної активності (індекс Ki-67 до 100%). Окремо виділяють змішані аденонейроендокринні карциноми (MANEC), які поєднують чіткі ознаки аденокарциноми і NEC (кожен компонент повинен займати принаймні 30% площі). Надалі Я.О. Домбровський детально охарактеризував особливості стадіювання NET і NEC різної локалізації відповідно до оновлених рекомендацій American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Конференція завершилася виступом **співробітника Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України кандидата медичних наук Ольги Володимирівни Пономарьової.**

Доповідач представила сучасні принципи клінічної діагностики та лікування NET.

Частота виявлення NET зростає найбільше з-поміж інших новоутворень, передусім завдяки покращенню патоморфологічної діагностики. Неспецифічні симптоми та низька настороженість щодо NET часто призводять до затримки із встановленням діагнозу. За словами О.В. Пономарьової, в Україні у понад 50% пацієнтів захворювання діагностується вже на поширеній стадії.

Зазвичай пацієнти на початку звертаються до гастроентерологів, кардіологів з такими неспецифічними скаргами, як біль у животі або в ділянці серця, і у них часто діагностують коліт або ішемічну хворобу серця. Поступово стан пацієнтів погіршується, і за декілька років виявляються метастази, найчастіше в печінці. У середньому від виникнення симптомів до встановлення діагнозу минає 5-9 років.

До діагностики NET слід підходити комплексно. На першому етапі здійснюють збір анамнезу, оцінюють симптоми та синдроми NET. У разі припущення NET наступним етапом є визначення біохімічних маркерів, як-от хромогранін, синаптофізин, нейронспецифічна енолаза, 5-гідроксиіндолоцтова кислота (за припущення наявності карциноїду), гормони (інсулін, гастрин, глюкагон, вазоінтестинальний пептид) та ін. Далі проводять візуалізаційні дослідження та морфологічну верифікацію.

Карциноїдний синдром характерний для функціонуючих карциноїдів і в 90% випадків присутній у пацієнтів з метастазами. Він є наслідком системної дії серотоніну, брадикініну, дофаміну, кортикостероїдів і гістаміну, які продукує карциноїдна пухлина. Клінічними проявами цього синдрому є припливи (почервоніння обличчя та/або тіла, що супроводжується відчуттям жару тривалістю від 1 хв до декількох годин) унаслідок судинорозширювальної дії гормонів, стридор (астмоподібний синдром із бронхоспазмом через бронхоконстрикторну дію гормонів), діарея та біль у животі (внаслідок стимуляції перистальтики), а також симптоми ішемії міокарда та правошлуночкової недостатності (через фіброеластоз ендотелію судин та ендокарда).

NET підшлункової залози можуть супроводжуватися низкою рідкісних синдромів. Діагностика гіпоглікемічного синдрому, характерного для інсуліном (пухлин із β-клітин підшлункової залози), ґрунтується на тріаді Уіппла, яка включає розвиток спонтанної гіпоглікемії натще або після фізичного навантаження, зниження концентрації глюкози в крові <2,2 ммоль/л та швидке покращення стану після перорального прийому цукру або внутрішньовенного введення глюкози. Інсуліноми також можуть супроводжуватися збільшенням маси тіла (70% пацієнтів), слабкістю, головним болем, запамороченням, сонливістю, порушенням пам'яті тощо.

Синдром Золлінгера – Еллісона, властивий гастриномам, у 93% випадків проявляється клінічною картиною виразкових уражень шлунка, дванадцятипалої та тонкої кишки. Характерними є резистентність до противиразкової терапії (ефективні лише дуже високі дози інгібіторів протонної помпи чи H_2-блокаторів) і розвиток ускладнень виразок – перфорацій, кровотечі та стенозу.

У разі віпоми (синдром Вернера – Моррісона) внаслідок гіперсекреції вазоінтестинального пептиду частота випорожнень може досягати 30 разів на добу, при цьому розвиваються тяжкі електролітні порушення.

Загальна виживаність пацієнтів з гастроентеропанкреатичними NET безпосередньо корелює з гістологічним ступенем диференціювання (G), який визначають за кількістю мітозів та індексом Ki-67. Найгірший прогноз при пухлинах G3 (недиференційованих).

Ще одним незалежним прогностичним маркером є рівень хромограніну А (CgA). Концентрація CgA в крові є відображенням стану пухлини: зростання концентрації сироваткового CgA порівняно з початковою свідчить про прогресування захворювання, а її зниження може вказувати на наявність відповіді на лікування. Нижчий рівень CgA (≤5000 мкг/л) асоціюється зі значно довшою виживаністю порівняно з такою при вищих рівнях.

Із візуалізаційних методів у діагностиці NET застосовують позитронно-емісійну (ПЕТ), магнітно-резонансну та комп'ютерну томографію (КТ), сцинтиграфію з КТ, сцинтиграфію з похідними октреотиду та ПЕТ зі специфічними ізотопами. На жаль, в Україні ПЕТ проводиться лише з фтордезоксиглюкозою, яка не має діагностичної цінності при NET.

Лікування при NET включає два основних компоненти: ерадикацію первинної пухлини та метастазів і зменшення проявів карциноїдного синдрому. Останній значно погіршує якість життя пацієнтів і нерідко є безпосередньою причиною смерті.

О.В. Пономарьова представила тактику лікування при NET на прикладі гастроінтестинальних пухлин. За відсутності метастазів (30-40% пацієнтів) показане хірургічне втручання. У разі наявності метастазів за умови резектабельної пухлини застосовують хірургічну циторедукцію, локальні методи впливу на залишкові вогнища з подальшою біологічною терапією при пухлинах G1 або за наявності симптомів при пухлинах G2/G3. У випадку нерезектабельних пухлин призначають хіміотерапію (при G2/G3) або біотерапію (G1 навіть за відсутності симптомів гормонопродукування). Може проводитись також радіонуклідна терапія з ^{111}In DTA-D-Phe-октреотидом, хоча в Україні цей метод недоступний.

Загалом на вибір лікування при NET впливають тип NET, стадія TNM, ступінь диференціювання та функціональна активність пухлини, тяжкість метастатичного ураження, загальний стан пацієнта та доступність тих або інших лікувальних методів.

Комбінований підхід до лікування пацієнтів з NET складається з таких компонентів:

- хірургічне лікування – основний метод (ефективність не перевищує 30%, протягом 15 років захворювання рецидивує у 75% випадків);
- біотерапія (синтетичні аналоги соматостатину – ланреотид, октреотид; інтерферони);
- хіміотерапія (ХТ; стрептозотоцин, доксорубіцин, 5-фторурацил, дактиноміцин, етопозид, цисплатин) – має найбільше значення при низькодиференційованих пухлинах;
- таргетна терапія (інгібітори mTOR – еверолімус; інгібітори тирозинкіназ – сунітиніб);
- симптоматична терапія (антигіпертензивні, антигістамінні препарати, діуретики, бронходилататори, протидіарейні засоби).

Продовження на стор. 42.

Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update

Нові дані щодо діагностики та лікування від експертів-практиків

Продовження. Початок на стор. 40.

Хірургічне лікування може забезпечити покращення якості життя навіть при віддалених метастазах незалежно від наявності карциноїдного синдрому. У пацієнтів з карциноїдним синдромом можливе застосування множинної клиноподібної резекції печінки, кріохірургії або радіочастотної абляції печінкових вогнищ.

Стосовно ХТ повідомлялося про певну активність різних препаратів як монотерапії та у складі комбінованих схем, проте частота відповіді рідко перевищувала 30%, при цьому повну відповідь реєстрували лише в поодиноких випадках. Відповідь зазвичай є нетривалою, хоча в окремих пацієнтів відзначали ремісію протягом року і довше. У цілому існує мало доказів, що ХТ подовжує виживаність пацієнтів.

В одному з досліджень хіміоемболізація (інфузія 5-фторурацилу, доксорубіцину, мітоміцину або цисплатину в печінкову артерію з її подальшою емболізацію колагеновими волокнами чи іншими матеріалами) зменшувала об'єм метастатичного ураження печінки карциноїдними пухлинами на 50% і більше у понад 60% пацієнтів. У разі рецидиву симптомів раніше ефективні паліативні емболізації можна повторювати.

Роль променевої терапії в лікуванні пацієнтів з карциноїдними пухлинами та віддаленими метастазами обмежується симптоматичним впливом, зокрема зменшенням вираженості больового синдрому при кісткових метастазах.

збільшив виживаність без прогресування (ВБП) – з 6,0 до 14,4 міс, що відповідало зменшенню ризику прогресування на 66%. Позитивний ефект препарату спостерігався як у пацієнтів з гормонально активними, так і з гормонально неактивними пухлинами, при цьому найкращий прогноз відзначався у пацієнтів з ураженням печінки <10% і видаленою первинною пухлиною.

У дослідженні CLARINET ланреотид (Соматулін Аутожель) в дозуванні 120 мг через кожні 28 днів значно покращував ВБП при метастатичних нефункціонуючих NET G1/G2. Медіана ВБП у групі ланреотиду не була досягнута, натомість у групі плацебо вона становила 18 міс. Ланреотид знижував ризик прогресування або смерті на 53%. Було також продемонстровано антипроліферативну дію ланреотиду у пацієнтів з пухлинами G1 і G2, при ураженні пухлиною печінки і прогресуванні захворювання, що підтвердило важливу роль САС у лікуванні хворих із гастроентеропанкреатичними NET (Calpin et al., 2014).

У пацієнтів із карциноїдним синдромом САС значно зменшують вираженість або нівелюють такі його прояви, як діарея та припливи, що супроводжується покращенням біохімічних маркерів.

Таким чином, САС займають важливе місце в лікуванні пацієнтів з NET, їх можна застосовувати як монотерапію та в комбінації з інтерфероном, ХТ або таргетними препаратами. Октреотид

Лікарі-патоморфологи CSD Health Care

Пептидорецепторну радіонуклідну терапію застосовують при метастатичних NET, які не підлягають хірургічному лікуванню або прогресують на тлі медикаментозної терапії. Зв'язуючись із рецепторами соматостатину на пухлинних клітинах, радіоактивний октреотид пригнічує секрецію гормонів і забезпечує антипроліферативний ефект. Обов'язковою умовою для проведення такого лікування є позитивний рецепторний статус пухлини за даними сцинтиграфії з міченим октреотидом.

Характерна особливість NET – висока експресія рецепторів соматостатину, що є передумовою для застосування синтетичних аналогів соматостатину (САС) у лікуванні пацієнтів із цими пухлинами. САС блокують усі типи рецепторів соматостатину та забезпечують потужний антипроліферативний ефект завдяки стимуляції апоптозу, модуляції імунітету, а також інгібуванню клітинного циклу, ангіогенезу, факторів росту та секреції трофічних гормонів.

На українському фармацевтичному ринку представлені два САС – октреотид і ланреотид (Соматулін Аутожель).

У дослідженні PROMID у пацієнтів з метастатичними високодиференційованими NET октреотид ЛАР значно показаний при функціонально активних NET шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози. Показанням до призначення ланреотиду пролонгованої дії є гастроентеропанкреатичні NET G1/G2 у дорослих пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням або метастатичним ураженням.

Загалом САС мають сприятливий профіль переносимості, побічні ефекти зазвичай нетяжкі і зникають після відміни лікування.

* * *

Учасники науково-практичної конференції «Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update» висловили щиру вдячність організаторам і спікерам заходу за чудовий майданчик для професійного та неформального спілкування, надану можливість ознайомитися з практичним досвідом колег, отримати нові знання та позитивні враження.

Своєю чергою організатори пообіцяли зробити конференцію регулярним заходом для обміну досягненнями, досвідом між науковцями та практиками у галузях патоморфології, молекулярної генетики й онкології.

Підготувала ***Наталія Терещенко***

ПРЕС-РЕЛІЗ

Кабометікс® (кабозантиніб) отримав схвалення CHMP як препарат першої лінії терапії дорослих пацієнтів з нирковоклітинною карциномою пізніх стадій

22 березня Комітет із лікарських засобів для медичного застосування (CHMP) Європейської агенції лікарських препаратів (EMA) схвалив препарат Кабометікс® (кабозантиніб 20, 40, 60 мг) для застосування в першій лінії терапії дорослих пацієнтів з нирковоклітинною карциномою (НКК) пізніх стадій з проміжним або високим ступенем ризику. Найближчим часом позитивне рішення CHMP буде розглянуто Європейською комісією, яка уповноважена надавати дозвіл на використання лікарських препаратів у країнах Європейського Союзу.

Раніше кабозантиніб був схвалений EMA для лікування НКК у пацієнтів, які вже отримували таргетну анти-VEGF терапію. Підставою для розширення показань до застосування кабозантинібу в першій лінії терапії НКК є результати дослідження CABOSUN, згідно з якими кабозантиніб значно подовжує виживаність без прогресування (ВБП) у раніше не лікованих пацієнтів з НКК пізніх стадій з проміжним або високим ступенем ризику. Після отримання цих результатів кабозантиніб став першим і єдиним препаратом, який при застосуванні в монотерапії продемонстрував кращу клінічну ефективність порівняно із сунітинібом у першій лінії лікування пацієнтів з НКК пізніх стадій.

Дослідження CABOSUN

У клінічному дослідженні II фази CABOSUN 157 раніше не лікованих пацієнтів з НКК пізніх стадій рандомізували у співвідношенні 1:1 для прийому кабозантинібу (60 мг 1 р/добу) або сунітинібу (50 мг 1 р/добу 4 тижні, потім перерва 2 тижні). Первинною кінцевою точкою була ВБП, як вторинні кінцеві точки оцінювали загальну виживаність і частоту об'єктивної відповіді. Критеріями включення в дослідження були місцевопоширена або метастатична світлоклітинна НКК, функціональний статус ECOG 0-2 та проміжний або високий ризик прогресування за критеріями Міжнародного консорціуму з лікування метастатичного раку нирки (IMDC). Попередня системна терапія з приводу НКК не дозволялася.

23 травня 2016 р. дослідження CABOSUN досягло первинної кінцевої точки – статистично значимого та клінічно важливого покращення показника ВБП при лікуванні кабозантинібом порівняно із сунітинібом. Загальна частота небажаних подій та подій 3-4 ступеня була подібною в обох групах.

Результати щодо ВБП, уперше представлені на конгресі Європейського товариства клінічної онкології (ESMO, 2016) та опубліковані у Journal of Clinical Oncology (Choueiri, 2017), у червні 2017 р. були підтверджені Незалежним комітетом радіологів.

Нирковоклітинна карцинома

Нирковоклітинна карцинома належить до тих злоякісних новоутворень, поширеність яких у світі швидко зростає. До 2020 р. очікується підвищення захворюваності НКК на 22%. Підхід до лікування НКК пізніх стадій суттєво змінили таргетні препарати – інгібітори тирозинкіназ та інгібітори рецепторів судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), впроваджені 10 років тому.

За статистикою Американського товариства раку (ACS), станом на 2017 р. рак нирки належав до 10 найчастіших злоякісних новоутворень у чоловіків і жінок. Своєю чергою, найбільш поширеною формою раку нирки в дорослих є світлоклітинна НКК. У разі виявлення НКК на ранніх стадіях 5-річна виживаність хворих є досить високою. Проте в пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною НКК цей показник становить лише 12%, і жодне лікування не забезпечує повного одужання.

Більшість НКК зі світлоклітинною гістологією мають нижчий за норму рівень білка фон Гіппеля – Ліндау, що призводить до підвищення рівнів MET, AXL та VEGF. Ці білки беруть участь в ангіогенезі, рості, інвазивності та метастазуванні пухлини. Крім того, MET та AXL можуть створювати механізми, за допомогою яких пухлина набуває резистентності до інгібіторів рецепторів VEGF.

Кабометікс® (кабозантиніб)

Кабозантиніб – пероральний низькомолекулярний інгібітор рецепторів VEGF, MET, AXL та RET, залучених у процеси росту, метастазування злоякісних пухлин, а також у розвиток резистентності до лікування. Кабозантиніб пригнічує активність цих рецепторів і таким чином забезпечує протипухлинну дію. Розробку та комерціалізацію препарату здійснюють спільно компанії Exelixis та Ipsen.

З 2016 р. в Європейському Союзі, Норвегії, Ісландії та США кабозантиніб застосовується в другій лінії терапії (після анти-VEGF терапії) у дорослих пацієнтів з НКК пізніх стадій. У грудні 2017 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США схвалило застосування кабозантинібу в першій лінії терапії НКК.

www.ipsen.com

Підготувала ***Наталія Терещенко***

Нове дослідження поставило під сумнів доказовість і неупередженість настанов NCCN

Національна онкологічна мережа США (NCCN) – неприбуткове об'єднання 27 онкологічних центрів, більшість з яких належать до Національного інституту раку (NCI). NCCN створює і постійно оновлює клініко-практичні настанови з діагностики та лікування раку, якими користуються лікарі в усьому світі. Міністерство охорони здоров'я України також пропонує українським лікарям застосовувати їх [1]. NCCN декларує, що її настанови базуються на принципах доказової медицини. Проте нещодавнє дослідження [2], опубліковане в British Medical Journal, ставить це під сумнів.

У США дозвіл на маркетинг нових онкопрепаратів або розширення показань до застосування вже наявних на ринку протипухлинних агентів надає Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA). Проте сучасна онкологічна допомога також передбачає призначення препаратів або комбінацій, не схвалених офіційно (off-label use; застосування поза показаннями). За деякими підрахунками, у США на off-label use припадає майже половина всіх витрат на онкологічну службу в цілому. Аналіз 10 найчастіше застосовуваних протипухлинних препаратів показав, що у 30% випадків вони призначалися поза показаннями з відповідними витратами 4,5 млрд доларів (2010 р.). Серед призначень поза показаннями 46% (витрати 2 млрд доларів) підтримувалися настановами NCCN.

Цими настановами керуються приватні страхові компанії й федеральні служби Medicare та Medicaid, визначаючи, чи буде реімбурсоване те чи інше лікування, зокрема, призначене поза показаннями. З огляду на безпосередній і значний вплив настанов NCCN на охорону здоров'я, дослідники з Орегонського університету здоров'я та науки (м. Портленд, США) вивчили докази, на яких ґрунтувалися додаткові рекомендації NCCN, а також визначили, як вони узгоджувалися з офіційно схваленими показаннями.

В аналіз включили всі нові молекули, схвалені FDA для лікування гематологічних або солідних злоякісних новоутворень у період з 1 січня 2011 р. по 31 грудня 2015 р., тобто протягом 5 повних років до початку дослідження. Крім того, автори завантажили pdf-копії настанов NCCN з лікування всіх типів раку станом на 25 березня 2016 р. Загальний обсяг настанов у форматі pdf на той час становив 3991 сторінку.

19 грудня 2017 р., приблизно через 21 міс після проведення первинного аналізу, автори перевірили схвалені FDA показання до застосування препаратів, які раніше згадувалися в додаткових (off-label) рекомендаціях NCCN.

Загалом було проаналізовано 47 протипухлинних препаратів (нових молекул). Станом на 25 березня 2016 р. ці 47 препаратів були схвалені FDA для застосування за 69 показаннями.

NCCN рекомендувала ці препарати за 113 показаннями, з яких 69 (61%) відповідали показанням, схваленим FDA, а 44 (39%) виходили за їх межі. Двадцять один з 47 препаратів (45%) не мав додаткових рекомендацій, натомість 26 (55%) препаратів мали одну або більше додаткову рекомендацію.

Отже, NCCN зробила 44 рекомендації щодо призначення нових протипухлинних препаратів за показаннями, не схваленими FDA. Серед цих рекомендацій 14 (32%) стосувалися застосування 12 препаратів для лікування іншого типу раку (табл. 1). Одинадцять (92%) з цих препаратів належали до таргетних агентів.

Примітно, що лише 10 (23%) додаткових рекомендацій ґрунтувалися на доказах, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), і лише 7 (16%) – на результатах досліджень III фази (табл. 2).

Через 21 міс після аналізу лише 6 із 44 (14%) додаткових рекомендацій отримали схвалення FDA, зокрема 4 рекомендації – на підставі даних РКД III фази та 2 – за результатами досліджень II фази за участю понад 50 пацієнтів.

Автори зазначають, що оновлення рекомендації NCCN найчастіше являє собою виключення раніше застосованих схем або розширення показань на інші типи раку. При цьому ці рекомендації зазвичай ґрунтуються на доказах низької якості або взагалі не мають доказової бази.

Таблиця 1. **Додаткові рекомендації NCCN із застосування протипухлинних препаратів (2011-2015 рр.)**

Препарати	Показання, схвалені FDA	Рекомендації NCCN
Палбоцикліб	ER/PR-позитивний HER2-негативний рак грудної залози пізніх стадій	Саркома м'яких тканин
Церитиніб	ALK-позитивний метастатичний недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ)	Саркома м'яких тканин
Траметиніб	Меланома з мутаціями BRAF V600E або V600K, визначеними за допомогою схваленого FDA тесту	НДКРЛ
Дабрафеніб	Метастатична меланома із мутаціями BRAF V600E або V600K	НДКРЛ
Радій-223	Кастраційно-резистентний рак передміхурової залози із симптомними кістковими метастазами й без вісцеральних метастазів	Остеосаркома
Помалідомід	Множинна мієлома	Системний амілоїдоз з легкими ланцюгами
Кабозантиніб	Прогресуючий метастатичний медулярний рак щитоподібної залози	Нирковоклітинний рак; НДКРЛ
Карфілзоміб	Рецидивна або рефрактерна множинна мієлома	Макроглобулінемія Вальденстрема / лімфоплазматична лімфома
Кризотиніб	Місцевопоширений або метастатичний ALK-позитивний НДКРЛ; метастатичний ROS1-позитивний НДКРЛ	Саркома м'яких тканин
Брентуксимаб ведотин	Лімфома Ходжкіна; анапластична великоклітинна лімфома; класична лімфома Ходжкіна	Грибоподібний мікоз / синдром Сезарі
Вемурафеніб	Нерезектабельна або метастатична меланома з мутацією BRAF V600E	Волосистоклітинний лейкоз; НДКРЛ
Вандетаніб	Симптомний або прогресуючий медулярний рак щитоподібної залози в пацієнтів з нерезектабельною місцевопоширеною або метастатичною хворобою	Папілярний або Гюртле-клітинний рак щитоподібної залози (немедулярний)

Таблиця 2. **Докази, на яких ґрунтувалися додаткові рекомендації NCCN (2011-2015 рр.)**

Докази	Додаткові рекомендації (n=44)
Докази не наведені	16 (36%)
Глава книги або оглядова стаття	1 (2%)
Клінічний випадок або серія випадків (<5 пацієнтів)	2 (4%)
Серія клінічних випадків ≥5 пацієнтів	0 (0)
Дослідження I фази	1 (2%)
Дослідження II фази без рандомізації та <50 пацієнтів	7 (16%)
Дослідження II фази без рандомізації та ≥50 пацієнтів	6 (14%)
Дослідження II фази з рандомізацією та <50 пацієнтів	1 (2%)
Дослідження II фази з рандомізацією та ≥50 пацієнтів	2 (4%)
Рандомізоване дослідження III фази	7 (16%)
Дослідження, що триває	1 (2%)

Існує багато прикладів, коли лікування, яке спочатку здавалось ефективним, при більш ретельному вивченні виявлялося не кращим порівняно з попереднім стандартом. Так, застосування високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин у жінок з раком грудної залози демонструвало визначну ефективність у неконтрольованих дослідженнях II фази, але 6-місячні РКД спростували це [3]. Наявні докази також свідчать, що показник активності препарату, а саме частота відповіді, є стабільно вищим у дослідженнях II фази порівняно з РКД III фази. Отже, базування рекомендацій NCCN на доказах низької якості може призвести до хибних висновків щодо ефективності токсичних і високовартісних протипухлинних препаратів або ступеня користі від їх застосування.

На початку 1990-х рр. майже всі протипухлинні препарати являли собою відносно недорогі цитотоксичні агенти, які на підставі тих чи інших доказів застосовувались у лікуванні багатьох типів раку. З того часу більшість цих препаратів втратили патентний захист, через що кількість подань у FDA на схвалення нових показань значно зменшилася. Натомість практично всі додаткові рекомендації NCCN, проаналізовані в дослідженні, стосуються таргетних препаратів – брендованих молекул з типовою вартістю лікування понад 100 тис. доларів на рік.

Нещодавнє дослідження [4] привернуло увагу до ролі фінансового конфлікту інтересів у розробці настанов. Зокрема, було встановлено, що 86% експертів NCCN, залучених до створення настанов, мають фінансові зв'язки з фармацевтичними компаніями, при цьому 84% отримують персональні грошові винагороди та 47% – винагороду за участь у дослідженнях. З огляду на результати проведеного аналізу постає питання про природу рекомендацій, пропонованих цими експертами.

Література

1. Наказ МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751».
2. Wagner J. et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. BMJ 2018; 360: k668.
3. Prasad V.C.A. Ending Medical Reversal: Improving Outcomes, Saving Lives. Johns Hopkins University, 2015.
4. Tillman K. et al. Compendia and anticancer therapy under Medicare. Ann Intern Med 2009; 150: 348-50.

Підготувала ***Наталія Терещенко***

Коментар експерта

Олена Михайлівна Ліщишина, директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного експертного центру МОЗ України

– З середини 2000 р. завдяки проектам, що виконувалися на замовлення Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України за програмою TACIS, ми глибоко вивчали методологію розробки настанов з найкращої медичної практики.

У більшості розвинених країн Європи настанови з громадського здоров'я та клінічних питань розробляють уповноважені організації, незалежні від міністерств охорони здоров'я. При цьому стандарти медичної допомоги, що розробляються на основі доказів, сконцентрованих у таких настановах, є сферою відповідальності держав через міністерства або департаменти, що опікуються охороною здоров'я.

У США також широко використовують клінічні настанови. У складі Департаменту з охорони здоров'я та соціальних служб є спеціальний орган – Агенція з досліджень і якості в охороні здоров'я (AHRQ). Частиною агенції є Національний координаційний центр настанов (NGC), на сайті якого настанови доступні у вигляді резюме доказів для клінічної практики (www.guideline.gov). У NGC можна знайти резюме клінічних настанов, розроблених американськими організаціями, та документів з багатьох інших країн. Відбір настанов для використання на рівні федерального уряду США відбувається за дотримання методології Clinical Practice Guidelines We Can Trust і відповідності вимогам до організацій-розробників. Зокрема, станом на 02.04.2018 сайт NGC містив резюме з посиланнями на 347 клінічних настанов з онкології, 198 з них були розроблені безпосередньо в США, значна частина клінічних рекомендацій походить із Великобританії. Водночас там немає жодної клінічної настанови NCCN, очевидно, з методологічних міркувань.

Алла Василівна Степаненко, професор кафедри медичного забезпечення Збройних сил Української військово-медичної академії

– Додаток 4 до наказу МОЗ України «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» № 751 від 28.09.2012 містив 53 джерела розроблених на засадах доказової медицини клінічних настанов, які відповідають суворим методологічним критеріям і, отже, можуть використовуватися лікарями в їх медичній практиці та розробниками клінічних протоколів. Перелік створювали експерти з Великобританії, інших країн у рамках проекту Євросоюзу.

Наказом МОЗ України № 1422 від 29.12.2017 цей додаток виклали у новій редакції. Його майже удвічі скоротили (30 джерел) та погіршили якісний вміст, оскільки дуже важливі пріоритетні наукові джерела були виключені, наприклад, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), що на суворо наукових засадах розробляє настанови і є засновником золотого стандарту рекомендацій з розробки клінічних настанов (SIGN-50). Натомість запропоновано посилання на сайти організацій, на яких відсутні клінічні настанови, наприклад UpToDate (www.uptodate.com), Clinical Knowledge Summaries (www.prodigy.charity.co.uk), Medscape (www.medscape.com), The Cochrane Library (www.cochranelibrary.com), а також організацій, які не дотримуються суворих наукових засад у своїх рекомендаціях, зокрема NCCN та ін. Медичні та юридичні наслідки такого «оновлення» переліку джерел доказової медицини є надзвичайно серйозними, і лікарям слід дуже обережно користуватись окремими посиланнями.

J. Capdevila, F. Rojo, A. Gonzalez-Martin, E. Grande, S. Martin-Algarra, J. Puente, B.S. Lopez, V. Ruth, J. Garcia-Foncillas, Іспанія

Молекулярне профілювання для прийняття клінічного рішення при лікуванні раку на пізній стадії: клінічна оцінка

Метою персоналізованої медицини в галузі онкології є вчасне призначення кожному пацієнту правильно обраного препарату. Завдяки високим очікуванням та видатним результатам у цій сфері було розроблено низку комерційних діагностичних систем для профілювання пухлин у звичайних клінічних умовах. За останні десять років результатом поглибленого розуміння багатьох молекулярних альтерацій, специфічних для певних типів пухлин, стало безпрецедентне поліпшення результатів лікування пацієнтів. Персоналізований підхід широко застосовується в сучасній клінічній онкології не тільки через медичну й економічну користь підбору оптимального препарату для кожного окремого пацієнта та можливість уникнути вживання лікарських засобів, які, найімовірніше, будуть неефективними, а й завдяки появі великої кількості нових таргетних препаратів.

З початку цього десятиліття персоналізована медицина в галузі онкології розвивалася швидкими темпами. Цей успіх став можливим завдяки технологічним досягненням, оскільки лікарі отримали доступ до нових діагностичних технологій, а також завдяки досягненням у біоінформатиці, які дозволяють використовувати результати аналізів на біомаркери для формулювання дієвих висновків. Проте швидка поява численних комерційних систем для профілювання пухлин, а також поширення молекулярного тестування в місцевих академічних закладах означають, що в цій сфері швидко з'являється багато різних варіантів. Існує ризик, що неналежне регулювання в цій галузі призведе до дезорієнтації та відчуття безпорадності в лікарів і розчарування в онкологічних пацієнтів, які покладали надії на персоналізовану медицину, але виявили, що конкретна система, яку вони застосовували, не допоможе в досягненні мети.

Персоналізований підхід забезпечує раціональне обґрунтування у сфері онкології, отже, важливо ретельно оцінювати комерційні платформи, аби переконатися, що застосовувані системи надають достатні докази якості, цінності й клінічної користі. Лише в разі дотримання всіх вимог мета персоналізованої медицини буде досягнута, а пацієнти будуть захищені від експлуатації або використання в дослідних цілях у рутинній клінічній практиці. У цій статті надається об'єктивна оцінка опублікованих даних щодо трьох комерційних систем для профілювання пухлинних тканин.

Матеріали та методи

Експертна рада мультидисциплінарних спеціалістів-онкологів проаналізувала та порівняла доступні в Іспанії платформи для профілювання пухлин: Caris Molecular Intelligence®, FoundationOne® та OncoDEEP®. Щодо кожної з платформ було здійснено розширений огляд наукової літератури та зібрано інформацію на веб-сайтах. У результаті глибокого аналізу й обговорення на оглядовому засіданні було розроблено проект узгодженого документа, поданий на розгляд двом незалежним експертам. Офіційний систематичний пошук у науковій літературі не здійснювався.

Результати

Порівняння систем для профілювання пухлин

Багато клінік користуються послугами місцевих лабораторій для оцінки індивідуальних біомаркерів або їх вузьких панелей. Застосування комерційних систем може забезпечити низку додаткових переваг перед локальним тестуванням.

- Нові технології можуть бути запроваджені швидше, коли завдяки більшій кількості випадків буде продемонстровано достатню цінність та здійснено валідацію.
- Узгодженість результатів можна контролювати завдяки глобальній стандартизації та контролю якості з боку незалежних організацій.
- Централізація та висока пропускна здатність аналізів забезпечують швидке створення бази даних клінічних доказів із внутрішньою порівнянністю.

Аналітичне порівняння тестів для профілювання пухлин враховує три аспекти.

1) які технології застосовуються в кожній системі і яким чином вони були валідовані;

2) які докази використовуються для створення прогнозної кореляції між результатами аналізу на біомаркери та варіантами лікування;

3) яким документально підтвердженим стандартам якості відповідає кожна система.

Технологія та валідація. Наразі для молекулярного профілювання застосовуються кілька технологій. До них належать імуногістохімічний аналіз (IHC), секвенування за Сенгером, секвенування нового покоління (NGS), флуоресцентна або хромогенна гібридизація *in situ* (FISH і CISH) та полімеразна ланцюгова реакція. У більшості випадків при локальному тестуванні застосовують метод NGS за допомогою комерційних панелей генів, які дозволяють виявляти гарячі точки приблизно в 50-70 генах, а також імуногістохімію або гібридизацію *in situ* за допомогою супутніх діагностичних наборів або валідованих моноклональних антитіл, зазначених у протоколах лікування. Панелі гарячих точок допомагають виявити попередньо визначені мутації, які відбуваються на обмежених ділянках досліджуваних генів. Ці тести фокусуються на вузьких підгрупах і, як правило, не аналізують кодувальні ділянки повністю та не виявляють усі відомі альтерації або класи альтерацій. Більш глибокий аналіз із повним охопленням екзонів може доповнити вже проведене тестування з метою визначення подальших можливих варіантів лікування пацієнтів. Часто на місцевих ринках існують інші, більш нові технології, але вони застосовуються тільки в дослідницьких цілях і на сьогоднішній день не можуть бути використані в клінічних умовах через відсутність валідації. Цінність найбільш доступних локальних панелей NGS полягає в тому, що вони допомагають відбирати пацієнтів для поточних клінічних досліджень і виявляти добре вивчені молекулярні аберації для застосування зареєстрованих таргетних препаратів.

На основі інформації, отриманої з веб-сайтів відповідних компаній, було здійснено стислий огляд вимог до зразків пухлинних тканин, застосовуваних технологій та інших технічних аспектів трьох комерційних діагностичних систем, представлений у таблиці 1. Інформацію було отримано з веб-сайтів відповідних компаній станом на 5 жовтня 2016 р.

Caris Molecular Intelligence® базується на мультиплатформному підході, згідно з яким для визначення варіантів лікування використовується вся клінічно значуща інформація. Наразі тестова система включає 12-15 тестів IHC, 592 гени, оцінювані з повним охопленням екзонів методом NGS (зокрема, варіації числа копій 442 генів та оцінку загального мутаційного навантаження), 10 генів із секвенуванням РНК для виявлення злиття генів, а також інші тести, такі як CISH, піросеквенування та визначення мікросателітної нестабільності, що виконуються за певних показань.

FoundationOne® базується на одноплатформному підході, згідно з яким застосовується лише метод NGS. Дані щодо розробки та валідації цього підходу опубліковані. Наразі система включає панель із 315 генів, оцінюваних з повним охопленням екзонів, а також інтронів із 28 генів, в яких при онкологічному захворюванні часто відбувається перегрупування або альтерація (включно з оцінкою повного мутаційного навантаження).

OncoDEEP® базується на мультиплатформному підході, згідно з яким для визначення варіантів лікування використовується вся клінічно значуща інформація. На сьогоднішній день система включає 5-8 тестів IHC (у тому числі 2-5 тестів фосфорилювання білків), 150 генів, оцінюваних методом NGS із застосуванням панелі гарячих точок, генні транслокації у 32 генах, варіації числа копій у 53 генах та інші тести, такі як піросеквенування та визначення мікросателітної нестабільності, що виконуються за певних показань.

Дані, які формують терапевтичні висновки. Перелік терапевтичних висновків для кожної комерційної платформи наведено у таблиці 2.

Caris Molecular Intelligence®: 96% висновків, викладених на першій сторінці звіту щодо результатів тестування за допомогою системи Caris, базуються на даних 1 або 2 рівня доказовості. Екстраполяції, які ґрунтуються на клінічних даних 3 рівня або доклінічних даних, представлені як експериментальні можливості та являють собою основу для

Таблиця 1. **Методологічні аспекти різних комерційних платформ**

	Caris Molecular Intelligence®	FoundationOne®	OncoDEEP®
Вимоги до зразків тканини			
Фіксація	FFPE	FFPE	FFPE
Необхідна кількість зрізів	1 блок або 44 зрізи	1 блок або 8-10 зрізів	1 блок або 25 зрізів
Необхідна площа поверхні	25 мм^2	25 мм^2	25 мм^2
Мінімальний вміст ядер пухлинних клітин	20%	20%	30%
Застосовані методи			
Імуногістохімічний аналіз	✓	×	✓
Кількість тестів	12-15	–	5-8
Оцінка фосфорилювання білків	–	–	2-5
Секвенування нового покоління	✓	✓	✓
Кількість генів, що тестуються	592	315	150
Застосована технологія	Illumina	Illumina	Ion Torrent
Тип секвенування	Повне охоплення екзонів	Повне охоплення екзонів, а також окремих інтронів з 28 генів	Тільки гарячі точки
Виявлені альтерації	Точкові мутації, генні вкладки/делеції, варіації числа копій (442 гени), мутаційне навантаження пухлини	Точкові мутації, генні вкладки/делеції, варіації числа копій, перегрупування генів, мутаційне навантаження пухлини	Точкові мутації, генні вкладки/делеції, транслокації генів (32 гени), варіації числа копій (53 гени)
Глибина секвенування	750×	500×	1000×
Чутливість	>99% чутливість щодо заміни пари нуклеотидів у ≥10% клітин з мутантними генами, ≥95% щодо варіацій числа копій (ВЧК) з ≥8 копій генів	>99% щодо заміни нуклеотиду у >5% мутантного алеля, >97% щодо інсерційно-делеційних мутацій у ≥10% мутантного алеля, >95% щодо ВЧК з ≥8 копій генів у ≥30 ядрах пухлинних клітин	Межа виявлення – до 0,1% з 90% чутливістю та 98% специфічністю щодо мутацій
Секвенування РНК	✓	×	×
Застосована платформа	Archer FusionPlex	–	–
Кількість генів	10 валідованих з 50	–	–
Інші види тестування	CISH, піросеквенування, визначення мікросателітної нестабільності	Не застосовується	Піросеквенування, визначення мікросателітної нестабільності
Інші аспекти			
Клінічний досвід	>100 000 випадків	>90 000 випадків	>2000 випадків
Розташування лабораторії	м. Фінікс, штат Аризона, США	м. Кембридж, штат Массачусетс, США	м. Гослі, Бельгія
Час виконання замовлення	10-14 календарних днів	14 календарних днів	10 робочих днів

Таблиця 2. **Терапевтичні висновки, зроблені при тестуванні всіх типів солідних пухлин**

	Caris Molecular Intelligence®	FoundationOne®	OncoDEEP®
Хіміотерапія			
Антиметаболіти (5-фторурацил, пеметрексед, капецитабін)	✓	×	×
Антрацикліни (доксорубіцин, епірубіцин, ліпосомальний доксорубіцин)	✓	×	×
Алкілуючі препарати (темозоломід, дакарбазин)	✓	×	×
Нуклеозидний аналог (гемцитабін)	✓	×	✓
Препарати платини (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин)	✓	✓	✓
Таксани (доцетаксел, паклітаксел)	✓	×	✓
Інгібітори топоізомерази (іринотекан, топотекан)	✓	×	×
Гормональна терапія			
Гормональні препарати	✓	×	×
Антиандрогенні препарати	✓	×	×
Таргетна терапія			
Інгібітор кінази анапластичної лімфоми (ALK; кризотиніб)	✓	✓	✓
Антиангіогенні препарати (бевацизумаб)	×	✓	✓
Інгібітори BRAF (вемурафеніб, дабрафеніб)	✓	✓	✓
Інгібітори тирозинкінази (TKI) рецепторів епідермального фактора росту (EGFR; ерлотиніб, гефітиніб, афатиніб)	✓	✓	✓
HER2-спрямована терапія (трастузумаб, T-DM1, пертузумаб, лапатиніб)	✓	✓	✓
Інгібітори mTOR (еверолімус, темсиролімус)	✓	✓	✓
Низькомолекулярний інгібітор кіназ (іматиніб)	✓	✓	✓
Імунотерапія			
Інгібітори PD-1/PD-L1 (ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб)	✓	✓	✓
Клінічні дослідження			
Експериментальні препарати	✓	✓	✓

проведення серії клінічних досліджень. У звіті про результати тестування за допомогою системи Caris надаються висновки щодо застосування широкого діапазону хіміотерапевтичних, гормональних, таргетних, імунотерапевтичних, а також експериментальних препаратів.

FoundationOne®: у звітах щодо результатів тестування за допомогою системи FoundationOne® зазначаються виявлені альтерації, які часто спонукають лікарів розглянути додаткові варіанти лікування пацієнтів. Тестування фокусується на висновках щодо застосування таргетних та експериментальних препаратів. Також надаються прогнозні висновки щодо застосування препаратів платини (на основі мутацій BRCA1/2) та імунотерапевтичних препаратів (на основі мутаційного навантаження пухлини). Рівень клінічних даних, що лежать в основі запропонованих висновків, не визначений, а сила доказів не класифікована.

OncoDEEP®: звіт щодо результатів тестування за допомогою системи OncoDEEP® фокусується на таргетній терапії, а висновки ґрунтуються на результатах NGS та аналізах фосфорилювання білків. Також надаються прогнозні висновки щодо застосування окремих хіміотерапевтичних, гормональних, імунотерапевтичних та експериментальних препаратів. Рівень клінічних даних, що лежать в основі запропонованих висновків, не визначений, а сила доказів не класифікована.

Документально підтверджені стандарти якості. Важливо, щоб діагностичні тести *in vitro* (IVD) та тести, розроблені в лабораторних умовах (LDT), виконувалися згідно з високими аналітичними стандартами, щоб медичні працівники не призначали пацієнтам зайві чи невідповідні препарати й не зволікали з наданням необхідного лікування. Стислий огляд сертифікацій та акредитацій кожної лабораторії, яка використовує описані в цій статті системи, наведено в таблиці 3.

Caris Molecular Intelligence®: усі тести, виконані в лабораторії Caris, сертифіковані/схвалені CLIA, CAP та NYSDOH. Лабораторія Caris також має ліцензії штатів Каліфорнія, Флорида, Меріленд, Пенсильванія та Род-Айленд. Окрім того, Caris – єдина біолабораторія в США, яка отримала Європейський сертифікат ISO 15189:2012. Діагностична система має сертифікацію Євросоюзу. При виконанні аналізів за допомогою системи CMI лабораторія Caris зазвичай користується комерційними наборами для діагностики *in vitro* (IVD). За відсутності наборів лабораторія Caris розробляє власні тести для виконання аналізів.

FoundationOne®: усі тести, виконані в медичній лабораторії Foundation, сертифіковані/схвалені CLIA, CAP та NYSDOH, а також мають сертифікацію Євросоюзу.

OncoDEEP®: усі аналізи в рамках системи OncoDEEP виконуються Інститутом патології та генетики у м. Гослі. Ця лабораторія має сертифікат ISO 15189, у тому числі щодо генетичного секвенування за технологією Ion Torrent, що виконується в рамках системи OncoDEEP®. Усі інші аспекти тестової платформи в сертифікаті ISO 15189 не зазначені.

Клінічна цінність та вплив на результати лікування пацієнтів

Клінічна цінність. Клінічна цінність у широкому сенсі може стосуватися будь-якого використання результатів аналізів для прийняття виваженого клінічного рішення. Стислий огляд даних, отриманих при застосуванні проаналізованих діагностичних систем, та кількість пацієнтів, які пройшли процедуру профілювання, наведено в таблиці 4, а детальний опис викладено нижче.

Таблиця 3. **Сертифікації та акредитації зовнішнього контролю якості**

	Caris Molecular Intelligence®	FoundationOne®	OncoDEEP®
CLIA	✓	✓	×
CAP	✓	✓	×
NYSDOH	✓	✓	×
ISO 15189:2012	✓	×	✓
Сертифікація Євросоюзу	✓	✓	✓
Контроль якості застосовується до всіх тестів	✓	✓	×

Таблиця 4. **Підтверджена клінічна цінність**

	Caris Molecular Intelligence®	FoundationOne®	OncoDEEP®
Вплив на прийняття рішення			
Посилання на джерело	25-31	38	Немає даних
Кількість пацієнтів, які отримували заплановану лінію терапії	137	132	
Кількість пацієнтів, яким було змінено план лікування	120	36	
Вплив на прийняття рішення	88%	27%	
Дані про пацієнтів, які отримували лікування			
Посилання на джерело щодо клінічних оцінок	25-34	38-43	Немає даних
Пацієнти, які пройшли процедуру профілювання	486	1240	
Пацієнти, які отримували лікування	364	296	
Частка пацієнтів, які отримували лікування	75%	24%	

Caris Molecular Intelligence®. У випадках, коли лікування було призначене до отримання результатів тесту за допомогою системи CMI (n=137), для оцінювання системи можна було здійснити порівняння з фактично застосованою терапією. У 120 випадках зі 137 (88%) після отримання результатів тесту терапевтичне рішення було змінено. Триста сорок вісім із 473 пацієнтів (74%), які пройшли процедуру профілювання в рамках оцінювання системи CMI у звичайній клінічній практиці, у цілому отримували лікування, порівнянне з результатами тестування. Найнижчі показники відзначалися при тестуванні пацієнтів з раком шлунка (28 із 46 пацієнтів; 61%) та раком підшлункової залози (30 з 55 пацієнтів; 55%). Це пояснюється агресивним характером захворювання та тим, що в багатьох випадках через швидке прогресування пацієнти вже не могли отримувати лікування згідно з результатами профілювання. На цей показник впливають також проміжні результати проспективного дослідження в Австрії, відбір пацієнтів у яке все ще триває та в ході якого багато пацієнтів поки не отримують лікування, оскільки на момент оцінювання в них не відбулося прогресування на тлі попередньої терапії.

FoundationOne®. Дослідження впливу на рішення при застосуванні системи FoundationOne® показало, що терапевтичне рішення було змінено у 36 випадках зі 132 (27%). У дослідженнях із застосуванням системи FoundationOne®, проведених у ключових академічних центрах США та Бразилії, тільки 285 з 1174 пацієнтів (24%), які пройшли процедуру профілювання, отримували лікування за результатами секвенування.

OncoDEEP®. Опубліковані дані щодо клінічної цінності системи OncoDEEP® відсутні.

Клінічна користь. Інший аспект клінічної цінності, який слід враховувати, – це вплив терапевтичних рішень, прийнятих після профілювання, на результати лікування пацієнтів. До показників користі належать виживаність без прогресування, відповідь на лікування або стабілізація захворювання (стабілізація захворювання ≥6 міс / часткова відповідь / повна відповідь), час до наступної терапії та загальна виживаність. Огляд підтвердженої клінічної користі наведено в таблиці 5, а детальний опис викладено нижче.

Caris Molecular Intelligence®. Компанія Caris опублікувала 12 звітів про клінічні випадки, які демонструють вплив правильного вибору препарату на результати лікування пацієнтів з пухлинами будь-якого типу. Окрім того, компанія Caris провела низку проспективних та ретроспективних оцінювань системи під керівництвом лікарів. Нещодавно було опубліковано результати незалежного огляду клінічних даних при застосуванні системи Caris Molecular Intelligence®, здійсненого найавторитетнішими спеціалістами з Великої Британії, Бельгії та Італії. З 322 оцінюваних пацієнтів 131 (40%), за оцінкою їхніх лікарів, отримали клінічну користь. Наразі триває проспективне обсерваційне дослідження для оцінки загальної виживаності серед 3000 пацієнтів, які пройшли процедуру профілювання. Дослідження, яке почалося у 2009 р., надало перші результати лікування 1180 пацієнтів із солідними пухлинами різних типів. Пацієнтів розподілили на дві групи, залежно від того, чи було їх лікування порівнянним з результатами тестування. Група порівнянного лікування складалася з 534 пацієнтів, а група непорівнянного лікування – з 493. Обидві групи були збалансовані з точки зору демографічних даних пацієнтів та типів пухлин. Як видно з рисунка, пацієнти в групі порівнянного лікування мали значно довший період загальної виживаності, ніж пацієнти в групі непорівнянного лікування; при цьому середнє збільшення загальної виживаності становило 422 дні (відносний ризик – ВР – 0,68, p=0,001). За даними цього дослідження, пацієнти в групі порівнянного лікування отримували менше ліній терапії, ніж пацієнти в групі непорівнянного лікування (середня кількість ліній терапії після отримання результатів тестування за допомогою системи Caris складала 3,2 та 4,2 відповідно). Нещодавно Herzog і співавт. опублікували статтю, в якій зазначено, що в пацієнток з раком яєчника, які отримували лікування, порівнянне з результатами тестування, відзначався вищий середній показник 9-місячної загальної виживаності.

На початку 2015 р. компанія Caris організувала мережу Центрів передового досвіду з метою відстеження віддалених клінічних результатів та їх введення в комплексну базу молекулярних даних. Ретроспективно було зібрано терапевтичні дані з електронних медичних карток понад 4700 пацієнтів із солідними пухлинами різних типів, які в рамках лікування пройшли процедуру профілювання за допомогою системи Caris Molecular Intelligence®.

Час до наступної терапії (ЧНТ) визначався як період між датами початку першої та другої терапії після взяття зразка. Враховуючи відсутність в електронних медичних картках достовірної інформації щодо прогресування, у цій групі пацієнтів ЧНТ застосовується як замінник показника виживаності без прогресування. Коректність даних щодо лікування, отриманих з електронних медичних карток, дозволяє точно та повною мірою визначити ЧНТ.

Для оцінки впливу тестування за допомогою системи Caris Molecular Intelligence® на ЧНТ було визначено дві групи пацієнтів залежно від першої терапії, застосованої після взяття зразка. У групі порівнянного лікування (n=3011) пацієнти отримували тільки ті препарати, користь яких була зазначена у звіті щодо результатів тестування за допомогою CMI. У групі непорівнянного лікування пацієнти отримували хоча б один препарат, який система CMI визначила як такий, що не принесе користі (n=1718). Дані щодо ЧНТ аналізувалися через 1 рік. У пацієнтів групи порівнянного лікування ЧНТ був значно довшим, ніж у пацієнтів групи непорівнянного лікування (середній ЧНТ – 248 та 215 днів; ВР 0,85; p=0,00018).

Продовження на стор. 54.

J. Capdevila, F. Rojo, A. Gonzalez-Martin, E. Grande, S. Martin-Algarra, J. Puente, B.S. Lopez, V. Ruth, J. Garcia-Foncillas, Іспанія

Молекулярне профілювання для прийняття клінічного рішення при лікуванні раку на пізній стадії: клінічна оцінка

Продовження. Початок на стор. 52.

FoundationOne®. З 339 пацієнтів, які пройшли процедуру профілювання, у 317 (93,5%) було виявлено щонайменше одну альтерацію, яка потребувала вжиття відповідних заходів. Більше третини пацієнтів (36,5%; 122 з 339) отримували лікування відповідно до результатів профілювання. Зі 118 оцінюваних пацієнтів, які отримували порівнянне лікування, 45 мали безпосередню, а 73 – опосередковану порівнянність з відповідною таргетною терапією. Решта 66 пацієнтів отримували непорівнянне лікування. У групі порівнянного лікування клінічну користь отримали 23 пацієнти (19%; стабілізація захворювання ≥6 міс / часткова відповідь / повна відповідь), а у групі непорівнянного лікування – лише 5 з 64 пацієнтів (8%).

Середній час до терапевтичної невдачі був значно довшим (2,8 міс проти 1,9; p=0,001), а також спостерігалася тенденція до більш тривалого періоду загальної виживаності (9,3 міс проти 7,2). Цікаво, що клінічна користь не обов'язково означає безпосередню користь з точки зору загальної виживаності. У підгрупі порівнянного лікування з безпосередньою порівнянністю 6 із 45 пацієнтів (13%) отримали клінічну користь, при цьому середня загальна виживаність становила 11,3 міс. Для порівняння, більшість пацієнтів, які отримали клінічну користь, належали до підгрупи з опосередкованою порівнянністю (23%, 17 із 73), але в них відзначався коротший середній період загальної виживаності – 7,3 міс.

OncoDEEP®. Опубліковані дані щодо клінічної користі застосування системи OncoDEEP® відсутні.

Висновки

Аналіз різних систем для молекулярного профілювання свідчить, що новий підхід має високу потенційну клінічну цінність та при правильному застосуванні може принести значну користь пацієнтам. Ключовим питанням є визначення пацієнтів, для яких молекулярне профілювання є необхідним та забезпечить найбільшу користь. Існує кілька умов, за яких застосування молекулярних тестів є добре обґрунтованим.

По-перше, це тестування пацієнтів із захворюваннями, для лікування яких зареєстровано інноваційні таргетні препарати. Важливо підтвердити наявність відповідних мішеней, щоб застосувати до них такі препарати. Прикладом є геномний аналіз *ALK* та *EGFR* при недрібноклітинному раку легені, який зазвичай виконують у місцевих лабораторіях, оскільки існують комерційно доступні набори для тестування.

По-друге, це скринінг пацієнтів, котрі можуть бути кандидатами на участь у клінічних дослідженнях нових препаратів, які необхідно протестувати на пацієнтах із пухлинами, що мають специфічний молекулярний профіль. На сьогоднішній день спеціалізовані клініки можуть включати у клінічні дослідження велику кількість пацієнтів. Це можливо лише при застосуванні молекулярного профілювання, яке виявляє мутації, здатні обґрунтувати включення пацієнта в дослідження відповідного препарату. Зазвичай із цією метою здійснюється більш широке геномне профілювання, яке може бути запроваджене у спеціалізованій місцевій лабораторії або полегшене за допомогою системи для профілювання, подібної до тих, які були проаналізовані в цьому огляді.

Третій варіант клінічного застосування – тестування пацієнтів, у яких аналіз на стандартні біомаркери не дав дієвого результату, а участь у клінічному дослідженні не є оптимальним варіантом. Після невдачі стандартного лікування можна розпочати розширений пошук для визначення препаратів, потенційно ефективних для лікування відповідного захворювання. Це можуть бути препарати, які зазвичай не застосовуються, отже, пошук необхідно здійснювати за всіма класами препаратів, тобто розглядати застосування традиційних цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів, гормональних та таргетних препаратів.

Враховуючи це завдання, цей огляд свідчить, що система CMI компанії Caris пропонує найбільш повний багатоплатформний профіль, при застосуванні якого були отримані сприятливі клінічні результати. Клінічні дані чітко демонструють, що при правильному підході більш широке застосування у клінічній практиці є добре обґрунтованим, оскільки забезпечує клінічну користь. Обмеження цього огляду полягають у тому, що інформація стосовно використання платформ для молекулярного профілювання постійно оновлюється, а більшість отриманих нових даних офіційно не публікуються та не індексуються. Було проаналізовано доступні в Іспанії комерційні платформи, які, до того ж, є найбільш поширеними. На думку авторів, наведена загальна схема аналізу може бути застосована для оцінювання інших платформ.

Що стосується пацієнтів, перед тестуванням їм необхідно надати чітку, прозору та чесну медичну інформацію, оскільки не всі протестовані пацієнти отримають безпосередню користь. Також слід враховувати обмеження й перешкоди, пов'язані з лікуванням після тестування, приділяючи особливу увагу деяким поширеним ситуаціям: швидке погіршення стану пацієнта, якщо тестування замовлено на занадто пізній стадії захворювання, обмеження доступності та пільгового забезпечення незареєстрованими препаратами пацієнтів зі специфічними захворюваннями, особливо при таргетній терапії.

Автори вважають, що саме час ввести мультиплатформне профілювання в загальну клінічну практику. Для цього важливо запроваджувати його в закладах, де досвідчені онкологи можуть ефективно інтерпретувати дані молекулярного профілю, де є можливість звернутися до експертів, які допоможуть охарактеризувати неочікувані результати, та де мультидисциплінарний обмін є частиною загальної клінічної практики. Доступні наразі системи, подібні до тих, що проаналізовані в цьому огляді, доповнять та розширять дослідницькі можливості закладів і можуть бути застосовані для відбору пацієнтів, які з найбільшою імовірністю отримають від цього користь. У певних добре визначених клінічних умовах, наприклад, при рідкісних пухлинах, карциномі невідомої первинної локалізації, тричі негативному раку молочної залози або застосуванні третьої лінії терапії колоректального раку, слід розглядати можливість офіційного ухвалення та пільгового фінансування мультиплатформного профілювання. Пільговому фінансуванню мають підлягати тільки затверджені системи, які відповідають найжорсткішим критеріям якості та надають достовірні дані для забезпечення максимальної користі.

При запровадженні молекулярного профілювання у клінічну практику необхідно враховувати, що лікарі-онкологи повинні інформувати пацієнтів належним чином, щоб їх очікування були відповідними.

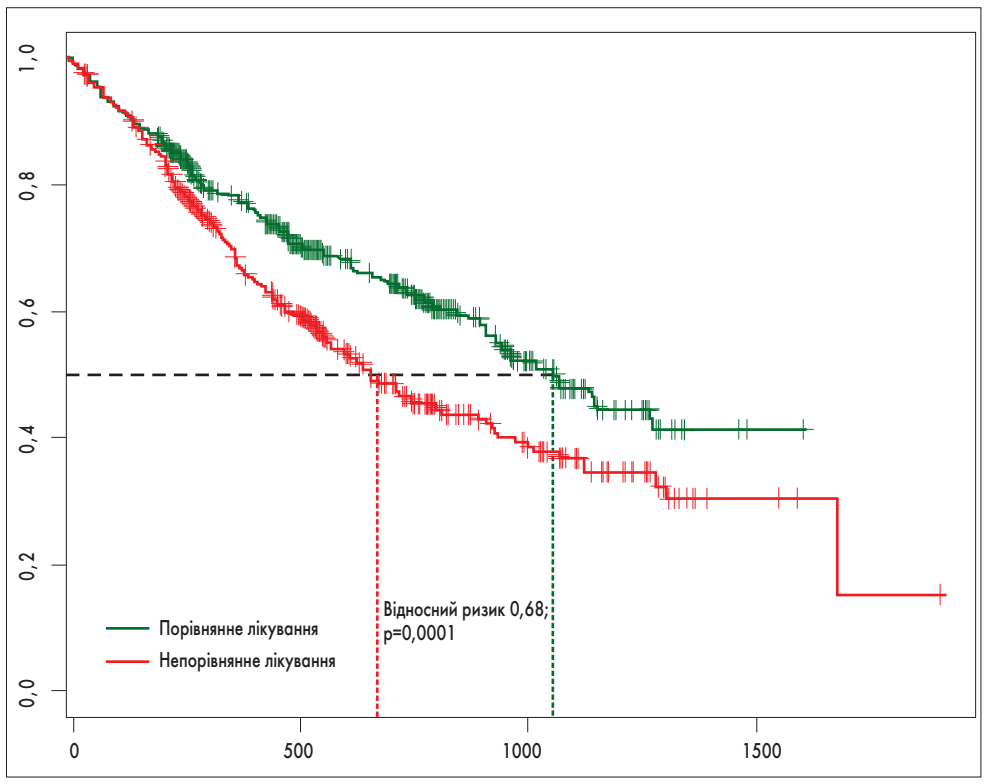


Рис. Показники загальної виживаності в пацієнтів, включених у реєстр, складений компанією Caris.
Використано з дозволу компанії Caris

Таблиця 5. **Підтверджений досвід застосування та клінічна користь**

	Caris Molecular Intelligence®	FoundationOne®	OncoDEEP®
Каталог бази даних з розподілом за типом пухлин			
Рукописи та постери	230	100	
Звіти про індивідуальні клінічні випадки			
Опубліковані рукописи	12	46	
Дослідження, здійснені лікарями			
Тип пухлини	**Кількість пацієнтів, які проходили лікування**	**Кількість пацієнтів, які отримали клінічну користь**	
Caris Molecular Intelligence®			
Рефрактерні солідні пухлини	66	18	
Рефрактерні форми раку підшлункової залози	24	9	
Рефрактерні форми раку молочної залози	25	11	
Рефрактерні солідні пухлини	37	22	
Рефрактерні форми раку підшлункової залози	34	14	
Метастатична аденокістозна карцинома	11	8	
Рефрактерні форми раку шлунка	24	7	
Рефрактерні солідні пухлини	69	20	
Рефрактерні солідні пухлини	19	7	
Рефрактерні солідні пухлини	23	15	
FoundationOne®			
Тричі негативний рак молочної залози (TNBC)	16	5	
Рефрактерні солідні пухлини	11	3	
Рефрактерні солідні пухлини	122	23	
Рефрактерні солідні пухлини	87	30	
Рефрактерні солідні пухлини	24	8	
Загальна кількість пацієнтів, які проходили лікування та підлягали оцінюванню	322	260	
Загальна кількість пацієнтів, які отримали клінічну користь	1631	69	
% пацієнтів, які отримали клінічну користь	40%	27%	
Результати обсерваційного реєстрового дослідження			
Загальна виживаність (ЗВ) (n=1180)	Середня ЗВ на 422 дні довша в пацієнтів, які отримували лікування, порівняне з результатами тестування	Не застосовується	
Колаборативне мережеве дослідження			
Час до наступної терапії (ЧНТ) (n=4,729)	Середній ЧНТ на 33 дні довший у пацієнтів, які отримували лікування, порівняне з результатами тестування	Не застосовується	

Опубліковані дані відсутні

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Capdevila J., Rojo F., González-Martin A., Grande E., Martin-Algarra S., Puente J., López B.S., Vera R., Garcia-Foncillas J. Molecular Profiling for Clinical Decision Making in Advanced Cancer: A Clinical Appraisal: Journal of Cancer Research and Treatment. 2017; 5(3): 77-85.

Матеріал наданий компанією «Амакса Фарма»

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE®
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі:[1]

» Клінічно значимі біомаркери **виявлені в 95% випадків**

» Клінічна база даних - більше **120 тисяч наукових публікацій**

» Мультитехнологічний метод **визначає 55 асоціацій** «лікарський засіб/ціль»

» Складені профілі **більше 70 000 пухлин**

www.ua.amaxa-pharma.com
www.caris-amaxa.com
www.carislifesciences.com

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД

Пацієнтів із певними типами злоякісних пухлин часто лікують однаково, без урахування індивідуальних особливостей

50%[2]

Але для багатьох хворих перший курс стандартної терапії не надає бажаного ефекту

ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси

ALK
HER2
BRAF

Біомаркери роблять рак унікальним

Визначення біомаркерів дозволяє підібрати ефективну терапію індивідуально для кожного пацієнта

Молекулярне профілювання визначає біомаркери

1. Біоптат пухлини відправляється в лабораторію
2. Проводиться тестування на біомаркери раку
3. Надається можливість підібрати індивідуальну терапію, яка буде ефективна в кожному конкретному випадку
4. Звіт з молекулярного профілювання відправляється лікарю і пацієнту

Парафінові блоки, гістологічне скло

Мульти-технологічна платформа
IHC
FISH
CISH
NGS

Результат підкріплений доказовою базою

Орієнтовний час проведення дослідження
10-14 днів

ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ

CARIS LIFE SCIENCES

Амакса Фарма - надійний партнер у лікуванні онкологічних захворювань

Доцетаксел Амакса®
(Доцетаксел)

Лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку предміхурової залози, аденокарциноми шлунку, раку голови та шиї.[3]

Паклітаксел Амакса®
(Паклітаксел)

Лікування раку яєчників, раку молочної залози, прогресуючого недрібноклітинного раку легенів, саркоми Капоші хворих на СНІД.[5]

Гемцитабін Амакса®
(Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.[7]

Епірубіцин Амакса®
(Епірубіцину гідрохлорид)

Лікування карциноми молочної залози, прогресуючого раку яєчників, прогресуючого раку шлунка, прогресуючого дрібноклітинного раку легенів, прогресуючої саркоми м'яких тканин.[9]

Іринотекан Амакса®
(Іринотекан)

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком. З метастатичним колоректальним раком, що супроводжується експресією рецептора епідермального фактору росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію. Як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.[4]

Оксаліплатин Амакса®
(Оксаліплатин)

Застосовується для ад'ювантної терапії III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини, для лікування метастатичного колоректального раку.[6]

ЗОЛТА
(Золедронова кислота)

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів із злоякісними пухлинами на пізніх стадіях. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.[8]

Доксорубіцин Амакса®
(Доксорубіцину гідрохлорид)

Лікування дрібноклітинного раку легенів (ДКРЛ), раку молочної залози, рецидивуючої карциноми яєчників, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, розповсюдженої або рецидивуючої карциноми ендометрію. Внутрішньоміхурова профілактика рецидиву поверхневої карциноми сечового міхура.[10]

2015 Caris Life Sciences 2015. Всі права захищені. TN9237 2015. [1] Von Hoff et al. J Clin Oncol (suppl; abstr 4013). www.carislifesciences.com [2] VCU Massey Cancer Center, Prince of Wales Hos (NCT02678754) [3] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доцетаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 04.02.2016 №65, Реєстр. Посв. №UA/14900/01/01 від 04.02.2016). АкВіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. [4] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Іринотекан Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.02.2016 №77, Реєстр. Посв. №UA/14902/01/01 від 09.02.2016). АкВіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. [5] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Паклітаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №436, Реєстр. Посв. №UA/15145/01/01 від 12.05.2016). АкВіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. [6] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оксаліплатин Амакса® (Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №195, Реєстр. Посв. №UA/14965/01/01 від 16.03.2016). АкВіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. [7] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гемцитабін Амакса® (Наказ МОЗ України від 06.04.2016 №320, Реєстр. Посв. UA/15059/01/02 від 06.04.2016). АкВіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. [8] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛТА (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 № 610, Реєстр. Посв. № UA/15207/01/01 від 21.06.2016). Лабораторіос Нормон С.А. Ронда де Вальдекаррісо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Іспанія. [9] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Епірубіцин Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.08.2017 № 920, Реєстр. Посв. № UA/16215/01/01 від 09.08.2017). Селл фарм ГмбХ. Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина. [10] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доксорубіцин Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.08.2017 № 920, Реєстр. Посв. № UA/16213/01/01 від 09.08.2017). Селл фарм ГмбХ. Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми[2-4]

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 НКК[2-4]

Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)[5]

Коротка інформація 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** L01X E11. **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 оборотної енцефалопатії синдром (ПРЕС) / задній лейкоенцефалопатія синдром оборотної (RPLS), інтерстиціального захворювання легень / пневмоніт, порушення функції серця, QT пролонгації і Torsades де пуантах, тромбоз артеріальні, венозний тромбоемболії, тромботической микроангиопатии, геморагічні події, шлунково-кишкові перфорації і свищів, ранозагоювальну, гіпотиреоз, протеїнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапії протипухлинними, ювенільного токсичності тварин, вагітність, і взаємодій. **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-підошовної еритродизестезії протеїнурія; підвищена втомлюваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. ***Часто:*** нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоїдизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий 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; гіпопігментація 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 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 гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. ***Нечасто:*** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлинна біль; гіпомагніємія гіпоестезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливість; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, обліруюча 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; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; ексфоліативний 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; 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; анормальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; анормальні печінкові проби. ***Рідко:*** тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром); синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії; інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись 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 невизначеному колу людей, заборонено.

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

949500/VOR/04.18/A3/12 000

Вотрієнт™
пазопаніб

NOVARTIS