ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

Онкологія
Гематологія
Хіміотерапія

№ 3 (54)
червень-липень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Подія

Фокус на актуальну проблему – онкохірургія гепатопанкреатобіліарної зони

Читайте на сторінці 16

Академік НАН України
Василь Чехун

Фундаментальні засади біотерапії злоякісних новоутворень

Читайте на сторінці 34

Доктор медичних наук, професор
Олексій Ковальов

Лікування раку молочної залози: основні тенденції та досягнення

Читайте на сторінці 5

Доктор медицинских наук, профессор
Алексей Колесник

Диагностика и лечение больных раком яичника

Читайте на сторінці 40

Кандидат медицинских наук
Татьяна Соломенцева

Значение эрадикации инфекции Helicobacter pilori в первичной профилактике рака желудка

Читайте на сторінці 44

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ*

ІМУНООНКОЛОГІЯ Roche

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

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

* Програма підтримки пацієнтів

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

Roche

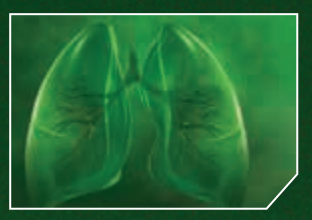
UA/TCN/1806/0005 (1)

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

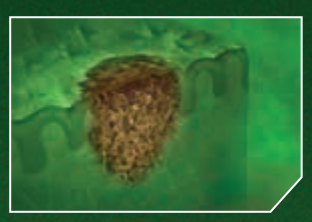
Виходить 5 разів на рік

КІТРУДА®

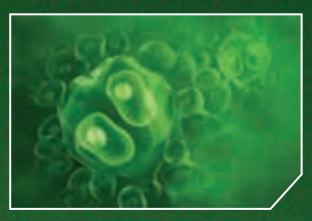
НОВІ ПОКАЗИ‡ – БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



- **I лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ**, з експресією PD-L1 ≥50%, при відсутності мутацій EGFR та/або ALK** [10]
- **I лінія – в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ** [10] NEW
- **II лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 ≥1%, після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK** [10]



- **I лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми** [10]



- **Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії** [10] NEW

- **Монотерапія пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 ≥1%, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu** [10] NEW

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

- **Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини** [10] NEW

- **Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином** [10] 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** [10] NEW

‡ – нові покази отримані згідно перегляду інструкції до застосування препарату Кітруда® від 11.05.2018 наказ № 907 та від 21.06.2018 наказ № 1192.
* – 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.** Charles S. Fuchs та інші дослідники для KEYNOTE-059. Безпека та ефективність монотерапії Пембролізумаб у пацієнтів з раніше лікованою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання. JAMA Oncol. Published online March 15, 2018. **9.** Dung T. Le та інші дослідники. Мікросателітна нестабільність як предиктор відповіді на блокаду PD-1 при солідних пухлинах. Science 357, 409–413 (2017) 28 July 2017 **10.** Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2018 № 1192.

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

ONCO-1248001-0002

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[1-9]

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

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

Препарат Кітруда® показаний дорослим як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія 1-ї лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли ≥50% пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; в I лінії в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного 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; монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом; монотерапія рецидивуючої місцево прогресуючої або метастатичної аденокарциноми шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 (combined positive score (CPS) ≥1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під часлікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки отримано у 5 рандомізованих, відкритих клінічних дослідженнях з активним контролем (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-021, і KEYNOTE-045), в яких препарат Кітруда® застосовували 912 пацієнтам із меланомою, 741 пацієнтам із НДРЛ і 542 пацієнтам з уротеліальною карциномою, і у 4 нерандомізованих, відкритих дослідженнях (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-052 і KEYNOTE-059) препарат Кітруда® застосовували 192 пацієнтам з плоскоклітинним раком голови та шиї, 210 пацієнтам з класичною лімфомою Ходжкіна, 370 пацієнтам з уротеліальною карциномою і 259 пацієнтам з раком шлунку. У цих дослідженнях препарат Кітруда® призначали у дозах 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні, 200 мг 1 раз на 3 тижні або 10 мг/кг 1раз 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 зних – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Імунозалежні побічні реакції, викликані призначенням препарату Кітруда® включали пневмоніт, коліт, гепатит, ендокринопатії, нефрит, гострі шкірні кеакції, відторгнення трансплантованого солідного органу. Базуючись на тяжкості побічних реакцій, лікування з Кітруда® має бути припинене або відтерміноване та призначене симптоматичне лікування та/або за потреби призначені кортикостероїди. Імунозалежні побічні реакції, включаючи смертельні випадки виникали у пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна, котрі отримали алогенну трансплантацію кісткового мозку після лікування з Кітруда®.

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

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:** Овуляльна 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

Лікування раку молочної залози: основні тенденції та досягнення

Рак молочної залози (РМЗ) залишається однією з найактуальніших і найбільш комплексних проблем у сучасній онкології. Стрімкий розвиток науки та технологій надає нові можливості та змінює підходи до лікування. Саме тому IV Міжнародна українська мамологічна конференція, яка пройшла 22-23 червня у КВЦ «Парковий» (м. Київ), зібрала провідних експертів Європи, Ізраїлю та України для обміну думками та досвідом щодо усіх аспектів лікування РМЗ. На конференції обговорювали новини системного лікування, зокрема таргетної та імунної терапії, сучасні підходи щодо радіотерапії, органозберігальної та реконструктивної хірургії молочної залози з аналізом ускладнень і шляхів їх профілактики та лікування, реабілітації пацієнток і багато іншого. На сесії з медичної онкології з доповіддю «Лікування локального та дисемінованого раку молочної залози. Тенденції 2018 року» виступив завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.

– З давніх часів основним способом лікування РМЗ вважався хірургічний метод. Його розвиток припав на XIX століття і був пов'язаний з ім'ям американського хірурга Вільяма Холстеда, який запропонував видаляти молочну залозу разом з регіонарними лімфатичними вузлами, великим і малим грудними м'язами. Однак ця операція, метою якої було досягнення максимального радикалізму, часто мало впливала на природний перебіг захворювання і не гарантувала відсутності в майбутньому не тільки віддалених метастазів, а й локорегіонарного рецидиву.

XX століття пов'язане з розвитком нових підходів до лікування РМЗ, передусім хіміотерапії (ХТ) і променевої терапії. В середині 1950-х рр. були запатентовані перші антиметаболіти, а також алкілувальний протипухлинний препарат циклофосфамід, який дотепер застосовується в терапії РМЗ у складі комбінованої схеми CMF разом з двома іншими відомими агентами – метотрексатом і 5-фторурацилом.

Американський онколог Бернард Фішер запропонував об'єднати два напрями в лікуванні раку – «стару» хірургію і «нову» ХТ. Грандіозне багаторічне клінічне дослідження було розпочато спільно з Джіанні Бонадонною в 1972 р. У 1995 р були опубліковані результати 20-річного спостереження за хворими, які перенесли тільки мастектомію або ж мастектомію з ад'ювантним призначенням CMF. Результати дослідження були переконливими: комбіноване лікування забезпечує значне покращення показників віддаленої виживаності.

У 1969 р. фахівці Міланської групи вперше описали застосування антрацикліну (доксорубіцину) при метастатичному РМЗ. У 1990-х рр. як стандартну почали використовувати схему АС (доксорубіцин + циклофосфамід).

У 1970-х рр. були розроблені таксани – перший новий клас протипухлинних препаратів, активних при метастатичному РМЗ. Незабаром паклітаксел і доцетаксел були включені у різні схеми ад'ювантної терапії. У дослідженні BCIRG за участі 1490 жінок з РМЗ ранніх стадій після 48 міс спостереження було показано кращу безрецидивну виживаність при застосуванні схеми TAC (доцетаксел, доксорубіцин, циклофосфамід) порівняно з FAC (5-фторурацил, адріаміцин, циклофосфамід) – 82 vs 74% відповідно.

У 25-33% випадків РМЗ на клітинах пухлини виявляють гіперекспресію рецепторів HER2. У пацієнток з HER2-позитивним (HER2+) раннім або метастатичним РМЗ ефективність демонструє трастузумаб – моноклональне антитіло проти HER2. Препарат можна застосовувати в монотерапії, в комбінації з ХТ або інгібіторами ароматази. На конгресі ASCO-2018 були представлені результати дослідження PERSEPHONE, які свідчать про доцільність зменшення тривалості стандартної терапії трастузумабом з 12 до 6 міс.

На жаль, не у всіх хворих досягається відповідь на терапію трастузумабом, а на певному етапі у багатьох починається подальше прогресування захворювання. Один із механізмів резистентності до трастузумабу дозволяє подолати введення пертузумабу, який запобігає формуванню димерів HER2/HER3. У дослідженні PERTAIN за участі пацієнток з ER+/HER+ метастатичним РМЗ додавання пертузумабу до комбінації трастузумабу й інгібітора ароматази дозволило покращити медіану виживаності без прогресування (ВБП) з 15,8 до 18,9 міс.

При потрійному негативному РМЗ (ER-/PR-/HER2-) єдиним схваленим таргетним препаратом є олапариб – інгібітор PARP (полі-АДФ-рибозилполімерази). У клінічному дослідженні OlympiAD у пацієнток з HER-негативним (HER2-) РМЗ та мутаціями *BRCA1/BRCA2* олапариб забезпечив значно кращу ВБП порівняно з ХТ. Перспективним напрямом лікування потрійного негативного РМЗ є імунотерапія (пебмролізумаб, атезолізумаб) у випадках високої інфільтрації пухлини лімфоцитами та експресії PD-L1.

Що стосується гормональної терапії, то подовження ад'ювантної терапії тамоксифеном з 5 до 10 років у дослідженні ATLAS супроводжувалося значним покращенням ВПБ і загальної виживаності.

Ще у 1980-х роках були спроби підвищити ефективність гормонотерапії за рахунок її комбінування з іншими протипухлинними препаратами. Комбінування гормонотерапії з ХТ не покращило результатів лікування – вважалося, що тамоксифен зупиняє поділ пухлинних клітин і, отже, перешкоджає впливу на них цитостатиків. Таким чином, протягом чверті століття гормонотерапія призначалася тільки самостійно, без комбінування з іншими методами лікування. Цей підхід змінився після впровадження в клінічну онкологію інгібіторів кінази mTOR. Кіназа mTOR відповідає за виживання клітин, її активація в пухлинних клітинах призводить до того, що вони продовжують свою життєдіяльність всупереч нестачі поживних речовин, кисню, факторів росту та ін. Зокрема, mTOR забезпечує життєздатність клітин РМЗ в умовах естрогенної депривації. Впровадження у схеми терапії при ER-позитивному (ER+) РМЗ препарату еверолімус дозволило значно покращити результати лікування цього захворювання.

Наступним етапом удосконалення лікування пацієнток з ER+ РМЗ стала поява інгібіторів циклінзалежних кіназ. У процесі життєдіяльності клітина може перебувати в різних фізіологічних станах: функціонуванні поза контекстом поділу (у фазі спокою), у фазі підготовки до мітозу, безпосередньо в фазі мітозу і фазі виходу з мітозу. Зміна цих клітинних фаз називається клітинним циклом. Регуляція клітинного циклу здійснюється різними сигнальними каскадами, включаючи каскад рецепторних тирозинкіназ. Головними регуляторами зміни фаз клітинного циклу є циклінзалежні кінази (CDK4/6), вони фосфорилюють білок Rb, який безпосередньо запускає процес поділу. При ER+ РМЗ найчастіше спостерігаються молекулярні зміни, які прискорюють клітинний цикл. Відповідно, застосування інгібіторів клітинного циклу значно покращує ефективність гормонотерапії. Особливістю інгібіторів клітинного циклу є те, що їх можна призначати в комбінації з антагоністами сигнального каскаду естрогенів з самого початку лікування при ER+ метастатичному РМЗ. Інгібітори CDK4/6 мають низку додаткових протипухлинних ефектів: пригнічують ген-супресор *RB*, запобігають епітеліально-мезенхімальному переходу (зменшення міграції пухлинних клітин), модулюють імунну систему (збільшення продукції інтерферонів, зниження проліферації Treg, стимулювання проліферації NK-клітин). У дослідженнях III фази в пацієнток з РМЗ вивчали ефективність застосування інгібіторів CDK4/6 палбоциклібу, абемациклібу і рибоциклібу.

У відкритому рандомізованому дослідженні II фази PALOMA-1 оцінювали ефективність комбінування інгібітора CDK4/6 палбоциклібу з летрозолом у 1-й лінії терапії. У дослідження були включені 165 пацієнток у менопаузі з ER-позитивним HER2-негативним поширеним РМЗ, які раніше не отримували системної терапії з приводу поширеного захворювання. Пацієнток розділили на дві підгрупи: у першу групу були включені жінки з даними тільки імуногістохімічного дослідження, а в другу, створену для оцінювання впливу біомаркерів, – з даними аналізу потенційних біомаркерів (випадки з ампліфікацією цикліну D1 та/або інактивацією p16 – INK4A або CDKN2A). Пацієнтки обох груп були стратифіковані за тривалістю безрецидивного періоду і локалізацією метастазів. Пацієнткам експериментальної групи (n=84) призначали палбоциклібу у стандартному режимі по 125 мг 1 раз на день протягом 3 тижнів з наступною тижневою перервою на тлі щоденного прийому летрозолу в дозі 2,5 мг, контрольної групи (n=81) – тільки летрозол. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними – загальна виживаність, частота і тривалість об'єктивної відповіді, клінічний ефект.

Додавання палбоциклібу до летрозолу в 1-й лінії терапії ER-позитивного HER2-негативного поширеного РМЗ сприяло збільшенню ВБП у два рази: в загальній когорті пацієнток медіана ВБП становила 20,2 міс проти 10,2 міс для комбінації палбоциклібу з летрозолом і летрозолу в монотерапії відповідно (p=0,0004). Клінічний ефект не залежав від експресії біомаркерів.

Аналіз даних у підгрупах не виявив будь-яких характеристик захворювання, що впливають на ймовірність ефекту від додавання палбоциклібу до летрозолу: подібні тенденції спостерігали в групах пацієнток незалежно від віку (молодше або старше 65 років), статусу ECOG (0 чи 1), локалізації метастазів (вісцеральні або тільки в кістках), попередньої ХТ (так/ні) чи гормонотерапії (так/ні), наявності або відсутності коекспресії ER і PR, а також часу між закінченням ад'ювантного лікування і прогресуванням захворювання.

Таким чином, результати дослідження PALOMA-1 свідчать, що комбінація палбоциклібу з летрозолом у 1-й лінії терапії жінок у менопаузі з ER-позитивним HER2- поширеним РМЗ достовірно збільшує ВБП, частоту і тривалість об'єктивної відповіді, а також частоту клінічного ефекту.

Наприкінці 2017 року на конференції SABCS у м. Сан-Антоніо були представлені оновлені результати дослідження PALOMA-2, у якому вивчали застосування палбоциклібу в поєднанні з летрозолом у 1-й лінії терапії у пацієнток з ER+/HER2- метастатичним РМЗ. Таке лікування забезпечило медіану ВБП 27,6 міс. На сьогодні це кращий показник ВБП, досягнутий у такій популяції хворих у рандомізованих контрольованих дослідженнях III фази.

Значне збільшення медіани ВБП відзначали у пацієнток усіх підгруп, які отримували терапію палбоциклібом. Зокрема, за наявності вісцеральних метастазів було зафіксовано зниження ризику прогресування захворювання на 38%. **У пацієнток з метастазами в кістках ця терапія дозволила досягти ремісії понад 3 роки, що в 3 рази перевершило аналогічні показники в контрольній підгрупі (36,2 vs 11,2 міс).**

Наявні дані свідчать, що пацієнтки всіх груп з ER+/HER2- метастатичним РМЗ отримують користь від терапії інгібіторами CDK4/6, хоча кращий прогноз мають хворі з метастазами лише у кістках, хорошим функціональним статусом за ECOG і тривалим безрецидивним періодом. Гірший прогноз відзначається при метастазах у печінці, низькодиференційованих (G3) та PR-негативних пухлинах.

Сучасне ведення пацієнток з РМЗ докорінно змінилося порівняно з минулим століттям. За рахунок скринінгу стадія раку на етапі виявлення зменшилася з T3 до T1, N0-1. Стандартом стала консервативна, відновна й естетична хірургія. Натомість зменшилася роль променевої терапії, і в зв'язку з цим знизилася радіаційна токсичність. Різко зросла роль системних методів лікування (хіміо-, гормоно-, біо-, імунотерапія), впроваджуються нові препарати з унікальним механізмом дії – інгібітори тирозинкіназ, інгібітори CDK4/6, інгібітори імунних контрольних точок. Терапія стала більш індивідуалізованою, ґрунтується на біології пухлини та перевагах для пацієнта, а тривалість і якість життя хворих справді поліпшилися.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

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

PP-IBR-UKR-0007

На початку червня у м. Чикаго (штат Іллінойс, США) відбулась одна з найбільших подій у світовій онкології – щорічний конгрес Американського товариства клінічної онкології (ASCO Annual Meeting 2018). Тема конгресу цього року – «Відкриття відкриттів: розширення досягнень високоточної медицини». У заході взяли участь понад 40 тис. спеціалістів з усього світу, було представлено понад 6 тис. доповідей, відбувалися дискусії, обговорювалися сучасні й інноваційні методи лікування, а також найважливіші відкриття в онкології. На ASCO-2018 було представлено низку нових досягнень, зокрема нові результати досліджень імунотерапії і таргетної терапії, які змінюють парадигму лікування недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ).

ASCO®-2018: нове в лікуванні раку легені

Дослідження IMpower131: додавання атезолізумабу до хіміотерапії покращує виживаність пацієнтів із плоскоклітинним НДКРЛ, особливо при PD-L1-позитивних пухлинах

Активація сигнального шляху PD1/PD-L1 є одним із ключових механізмів, за допомогою яких пухлина уникає руйнування імунною системою. Атезолізумаб (Тецентрик®, Roche) – гуманізоване антитіло проти PD-L1, імунотерапевтичний препарат, що цілеспрямовано інгібує сигнальний шлях PD1/PD-L1 і відновлює пухлиноспецифічний Т-клітинний імунітет.

	Група B: атезолізумаб + CnP*	Група C: CnP*
Медіана ВБП (95% ДІ), міс	6,3 (5,7-7,1)	5,6 (5,5-5,7)
ВР (95% ДІ)	0,71 (0,60-0,85)	
p	0,0001	

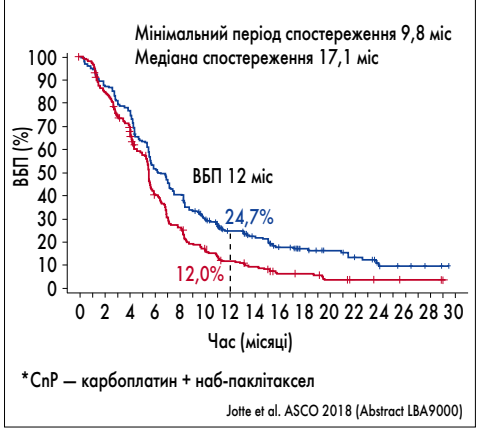
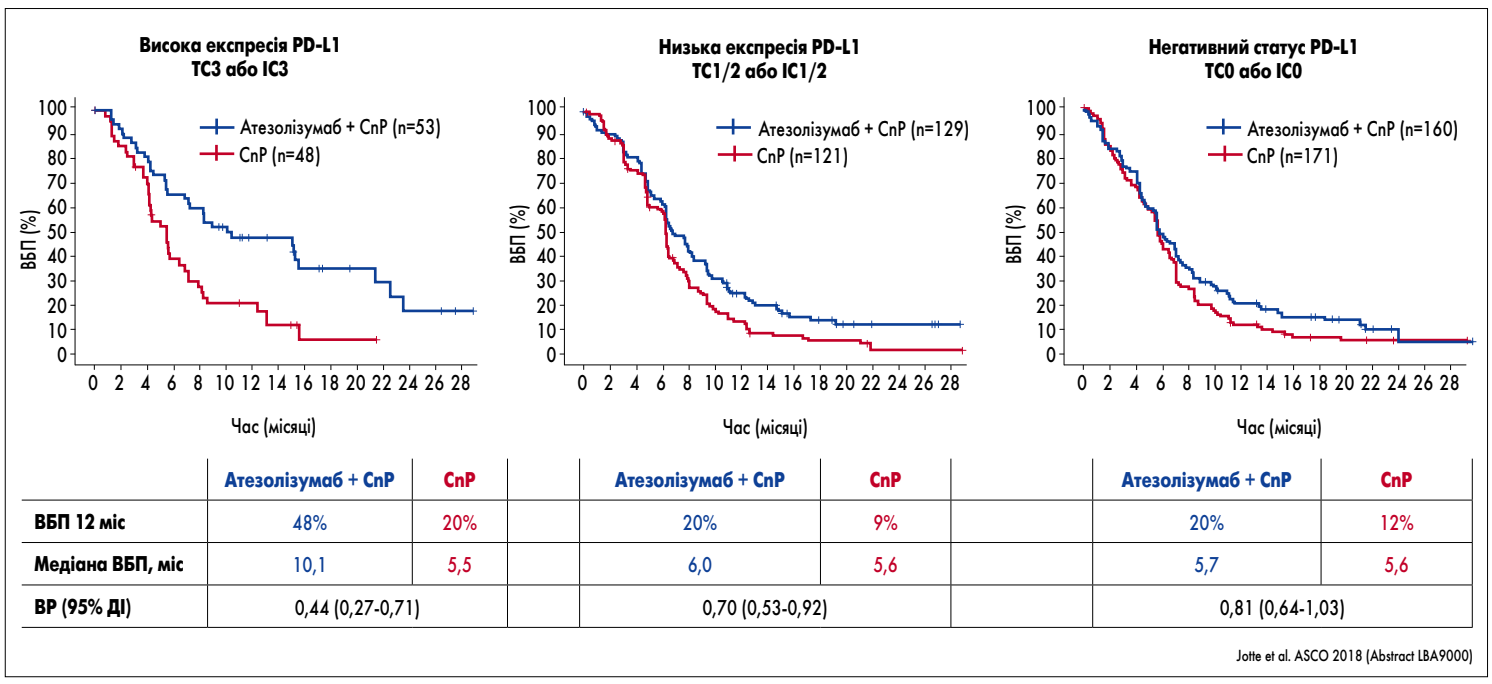


Рис. 1. Дослідження IMpower131: ВБП в ITT-популяції



	Висока експресія PD-L1 TC3 або IC3		Низька експресія PD-L1 TC1/2 або IC1/2		Негативний статус PD-L1 TC0 або IC0	
	Атезолізумаб + CnP	CnP	Атезолізумаб + CnP	CnP	Атезолізумаб + CnP	CnP
ВБП 12 міс	48%	20%	20%	9%	20%	12%
Медіана ВБП, міс	10,1	5,5	6,0	5,6	5,7	5,6
ВР (95% ДІ)	0,44 (0,27-0,71)		0,70 (0,53-0,92)		0,81 (0,64-1,03)	

Jotte et al. ASCO 2018 (Abstract LBA9000)

Рис. 2. Дослідження IMpower131: ВБП у підгрупах залежно від статусу PD-L1

У пацієнтів із НДКРЛ атезолізумаб у 2-й лінії терапії значно збільшує загальну виживаність (ЗВ) порівняно доцетакселом незалежно від гістології та статусу PD-L1 пухлини. Оскільки цитотоксичні препарати здатні проявляти позитивні імуномодуляторні ефекти, поєднання атезолізумабу з хіміотерапією (ХТ) може забезпечити ще кращі результати. Дослідження IMpower131 було сплановано для оцінки комбінації атезолізумаб + карбоплатин + паклітаксел або наб-паклітаксел в 1-й лінії терапії плоскоклітинного НДКРЛ IV стадії.

Пацієнтів рандомізували 1:1:1 на групи A (атезолізумаб 1200 мг кожні 3 тижні + карбоплатин ACU6 кожні 3 тижні + паклітаксел 200 мг/м^2 кожні 3 тижні), B (атезолізумаб + карбоплатин + наб-паклітаксел 100 мг/м^2 1 раз на тиждень) та C (карбоплатин + наб-паклітаксел). Пацієнти отримували 4 або 6 циклів ХТ та атезолізумаб до втрати клінічної користі. На ASCO-2018 був представлений аналіз виживаності без прогресування (ВБП) станом на 22 січня 2018 р. [1].

Загалом у дослідження було включено 1021 пацієнта, мінімальний період спостереження становив 9,8 міс. Медіана ВБП дорівнювала 6,3 міс у групі B проти 5,6 міс у групі C (відносний ризик прогресування або смерті 0,715; p=0,0001; рис. 1). Збільшення ВБП було більш вираженим у всіх пацієнтів із PD-L1-позитивними пухлинами (за даними імуногістохімії), а в цій підгрупі – серед хворих із TC3 або IC3 (рис. 2). Перші проміжні результати щодо ЗВ також є обнадійливими (рис. 3, 4).

	Група B: атезолізумаб + CnP	Група C: CnP
Медіана ВБП (95% ДІ), міс	14,0 (12,0-17,0)	13,9 (12,3-16,4)
ВР (95% ДІ)	0,96 (0,78-1,18)	
p	0,6931	

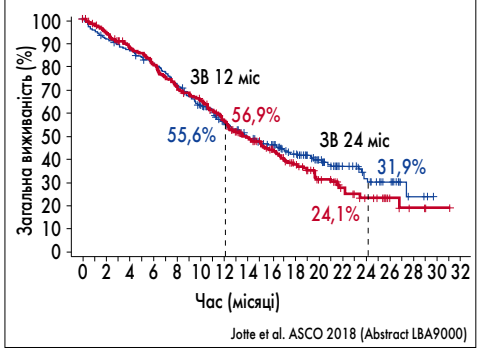


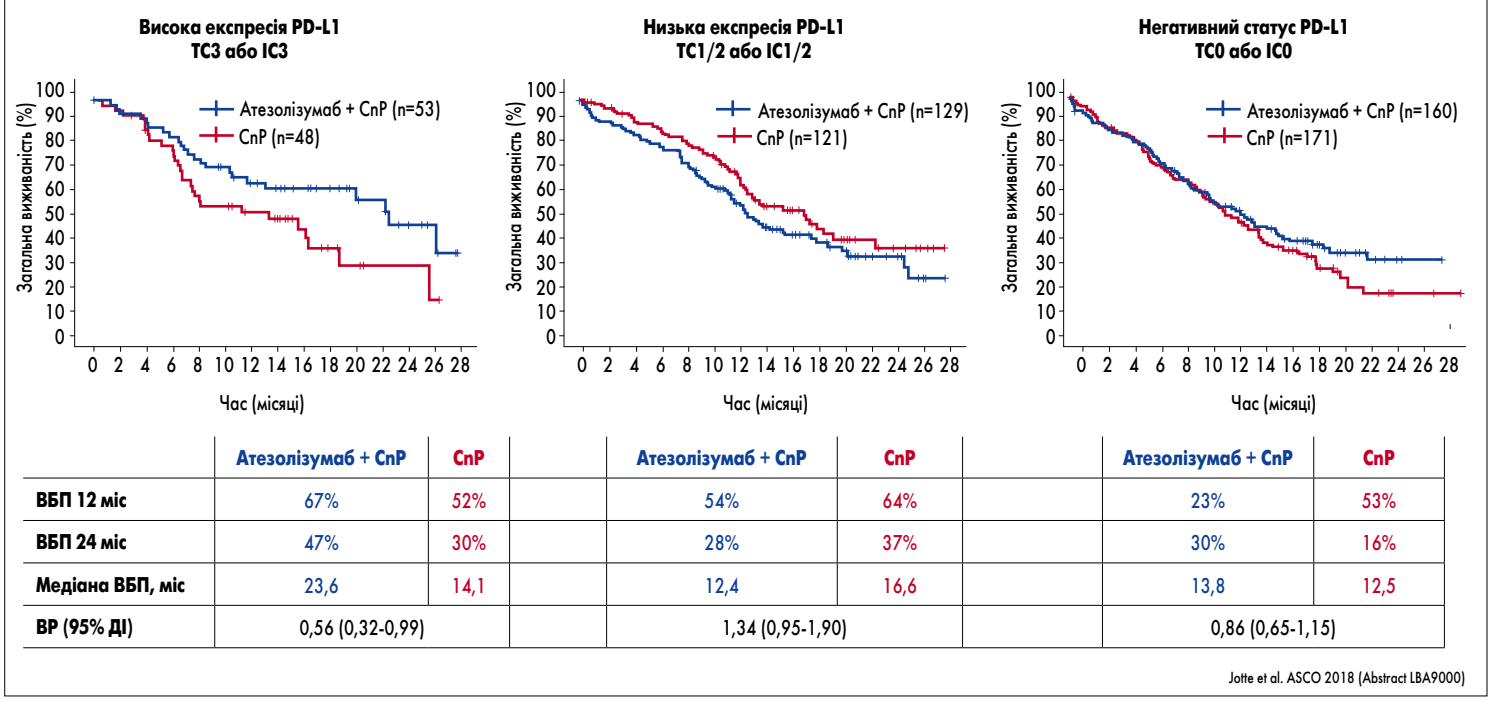
Рис. 3. Дослідження IMpower131: перші проміжні результати стосовно ЗВ в ITT-популяції

Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) становила 59,4% у групі B порівняно з 51,3% у групі C, медіана тривалості відповіді – 6,6 vs 4,4 міс відповідно.

Небажані явища (НЯ), пов'язані з будь-яким досліджуваним препаратом, спостерігались у 91,3; 94,6 і 90,7% пацієнтів груп A, B і C відповідно, НЯ 3-4 ступеня – у 42,8; 68,0 і 56,9%, тяжкі НЯ – у 22,3; 20,4 і 10,5%.

Дослідження IMpower150: додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ у 1-й лінії терапії значно покращує виживаність пацієнтів із плоскоклітинним НДКРЛ

IMpower150 – рандомізоване клінічне дослідження III фази, метою якого було вивчити ефективність комбінації ХТ, антиангіогенної терапії та імунотерапії в 1-й лінії лікування пацієнтів з НДКРЛ [2]. Критеріями включення були неплоскоклітинний НДКРЛ IV стадії або метастатичний рецидивний НДКРЛ,



	Атезолізумаб + CnP	CnP	Атезолізумаб + CnP	CnP	Атезолізумаб + CnP	CnP
ВБП 12 міс	67%	52%	54%	64%	23%	53%
ВБП 24 міс	47%	30%	28%	37%	30%	16%
Медіана ВБП, міс	23,6	14,1	12,4	16,6	13,8	12,5
ВР (95% ДІ)	0,56 (0,32-0,99)		1,34 (0,95-1,90)		0,86 (0,65-1,15)	

Jotte et al. ASCO 2018 (Abstract LBA9000)

Рис. 4. Дослідження IMpower131: перші проміжні результати стосовно ЗВ у підгрупах залежно від статусу PD-L1

відсутність ХТ в анамнезі (пацієнти з активуючими мутаціями *EGFR* або транслокацією *ALK* повинні були мати прогресування захворювання на тлі застосування схвалених таргетних препаратів або непереносимість одного чи більше з них) і наявність пухлинної тканини для тестування біомаркерів. Імуногістохімічний (ІГХ) статус PD-L1 міг бути будь-яким. Пацієнтів стратифікували на підгрупи залежно від статі, ІГХ-експресії PD-L1 та наявності або відсутності метастазів у печінці.

Пацієнтів (n=1202) рандомізували у співвідношенні 1:1:1 на три групи.

Усі препарати вводили внутрішньовенно кожні 3 тижні (тривалість 1 циклу) у таких дозах: атезолізумаб – 1200 мг, карбоплатин – AUC6, паклітаксел – 200 мг/м^2, бевацизумаб – 15 мг/кг. Головним завданням дослідження було встановити, чи має клінічну користь додавання атезолізумабу до такої терапії, яка застосовувалась у групі С (тобто бевацизумаб + ХТ).

У дослідженні оцінювали низку первинних і вторинних кінцевих точок у різних популяціях пацієнтів. Більшість учасників (87%) належали до популяції ITT-WT (від wild type – дикий тип, тобто без мутацій генів *EGFR* та *ALK*). Цих хворих додатково розділили на дві підгрупи залежно від Т-ефекторної генної сигнатури (Teff). Остання визначається за експресією мРНК трьох генів (*PD-L1, CXCL9* та *IFN-γ*) і є непрямим маркером експресії PD-L1 та попереднього рівня імунітету. Раніше в дослідженні OAK сигнатура Teff порівняно з ІГХ-експресією PD-L1 виявилася більш чутливим біомаркером збільшення ВБП при монотерапії атезолізумабом проти доцетакселу.

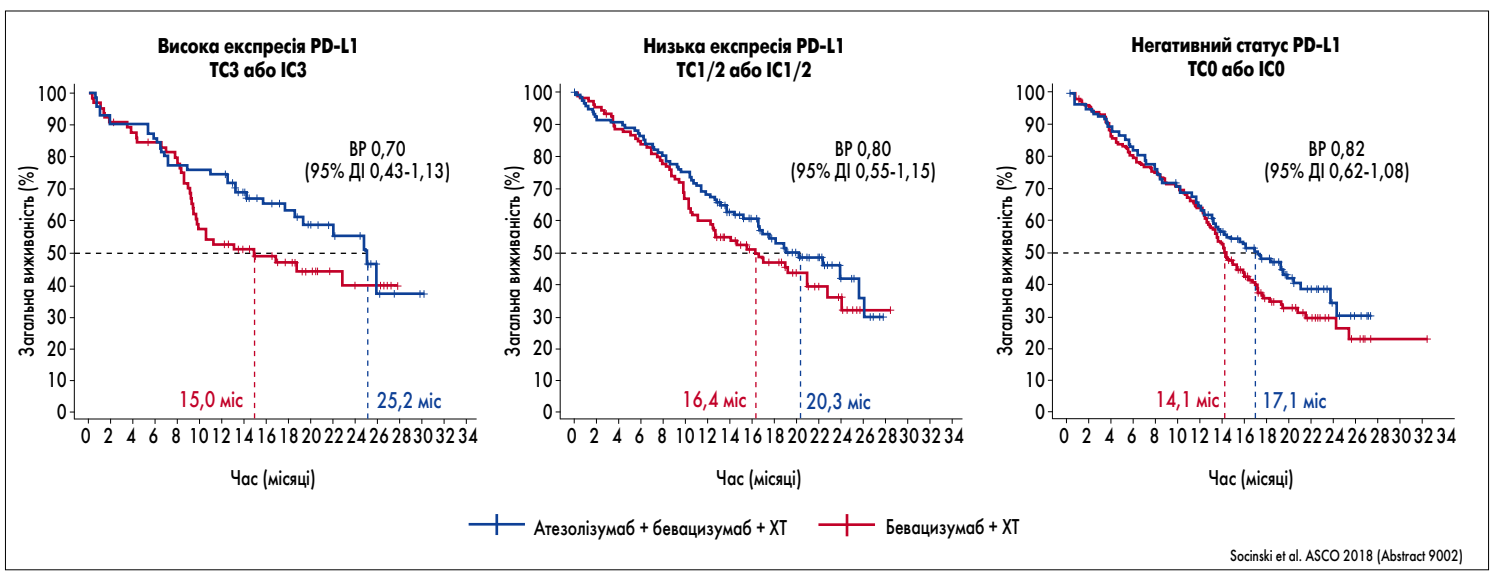
Вихідні клініко-демографічні характеристики пацієнтів були подібними в трьох групах. Середній вік становив 63 роки (від 31 до 90 років), чоловіків було 60%, ніколи не курили близько 20% пацієнтів. Метастази в печінці визначались у 13% пацієнтів.

У популяції ITT-WT медіана ВБП була значно кращою в групі В (атезолізумаб + бевацизумаб + ХТ) порівняно з групою С (бевацизумаб + ХТ) – 8,3 vs 6,8 міс відповідно (ВР 0,617; p<0,0001). Після 6 міс спостереження захворювання не прогресувало в 67% пацієнтів групи В та в 56% хворих групи С, після 12 міс – у 37 і 18% відповідно.

Ще кращі результати були отримані в популяції Teff-high WT. У цих пацієнтів комбіноване застосування атезолізумабу, бевацизумабу й ХТ дозволило досягти медіани ВБП 11,3 міс (ВР 0,505; p<0,0001), при цьому 12-місячний показник ВБП зріс більше ніж удвічі – 46 vs 18% у групі С [2].

Значне подовження ВБП при застосуванні комбінації атезолізумабу, бевацизумабу й ХТ спостерігалося в усіх підгрупах пацієнтів, зокрема у хворих із метастазами в печінці. Перевага цієї схеми терапії над схемою, що застосовувалась у групі С, також не залежала від ключових біомаркерів, зокрема від ІГХ-експресії PD-L1. Потрійна комбінація збільшувала ВБП незалежно від мутаційного статусу EGFR/ALK та ІГХ-експресії PD-L1, зокрема в пацієнтів із PD-L1-негативними пухлинами (TC0/IC0). Показник ВБП у групі В був очікувано вищий у пацієнтів із більш високим початковим імунітетом, тобто в популяції Teff-high WT.

У популяції ITT-WT лікування атезолізумабом, бевацизумабом і ХТ забезпечило ЧОВ 64% (зокрема повної відповіді – 4%). Це істотно вищий показник порівняно з групою С (48%; повна відповідь – 1%). Подібна перевага потрійної схеми відзначалась і в популяції Teff-high WT [2].



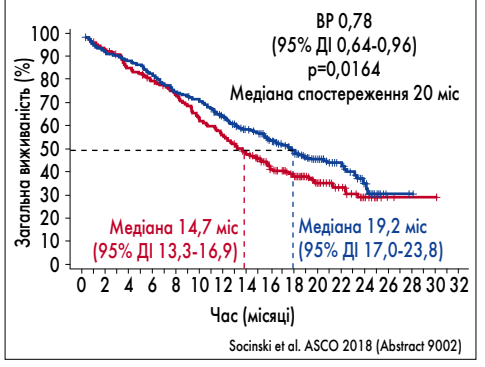
Socinski et al. ASCO 2018 (Abstract 9002)

Рис. 6. Дослідження IMpower150: збільшення виживаності в усіх підгрупах PD-L1 в популяції ITT-WT (група В vs С)

Оцінка ЗВ у популяції ITT-WT показала збільшення медіани ЗВ до 19,2 міс у групі В (проти 14,7 міс у групі С), що відповідає значному зниженню ризику прогресування або смерті на 22% (ВР 0,78; рис. 5). Збільшення ЗВ було подібним у всіх підгрупах, сформованих залежно від статусу PD-L1 (рис. 6). Також додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ значно подовжувало ЗВ у хворих із метастазами в печінці (рис. 7) та з *EGFR/ALK*-позитивними пухлинами (рис. 8) [2, 3].

У всіх трьох групах терапії протягом періоду спостереження зберігалися вихідні показники якості життя та фізикального функціонування (рис. 9) [2, 3].

ЗВ, %	Група В: атезолізумаб + бевацизумаб + ХТ	Група С: бевацизумаб + ХТ
12 міс	67%	61%
18 міс	53%	41%
24 міс	43%	34%



Socinski et al. ASCO 2018 (Abstract 9002)

Рис. 5. Дослідження IMpower150: ЗВ у популяції ITT-WT (група В vs група С)

Таким чином, IMpower150 – це перше дослідження III фази, у якому комбіноване лікування на основі імунотерапії (атезолізумаб) продемонструвало статистично та клінічно значиме покращення ВБП і ЗВ у 1-й лінії терапії неплоскоклітинного метастатичного НДКРЛ. Користь від додавання атезолізумабу до схеми бевацизумаб + ХТ (група В) порівняно з бевацизумабом + ХТ (група С) відзначалась у всіх популяціях пацієнтів, зокрема у хворих із мутаціями генів *EGFR/ALK*, пухлинами Teff-low, PD-L1-негативними пухлинами та метастазами в печінці. Атезолізумаб у комбінації з ХТ ± бевацизумаб добре переносився, небажані реакції узгоджувалися з відомим профілем безпеки препарату.

Алектиніб у комбінації з атезолізумабом у пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ

Алектиніб (Алеценза®, Roche) – пероральний препарат, потужний селективний блокатор двох рецепторних тирозинкіназ: кінази анапластичної лімфоми (ALK) і протоонкогена RET. Інгібування ALK блокує низку сигнальних шляхів, зокрема STAT3 і PI3K/AKT/mTOR, що викликає апоптоз пухлинних клітин. Раніше у дослідженні ALEX алектиніб продемонстрував ефективність у пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ пізніх стадій.

Продовження на стор. 8.

ASCO®-2018: нове в лікуванні раку легені

Продовження. Початок на стор. 6.

Загибель пухлинних клітин під впливом алектинібу може викликати вивільнення антигенів, які посилюють потенційну протипухлинну відповідь Т-лімфоцитів. Цей механізм є передумовою синергічної дії алектинібу й атезолізумабу, який відновлює Т-клітинний протипухлинний імунітет. На ASCO-2018 були представлені результати дослідження Ib фази з вивчення комбінованого застосування цих препаратів у пацієнтів з НДКРЛ [4].

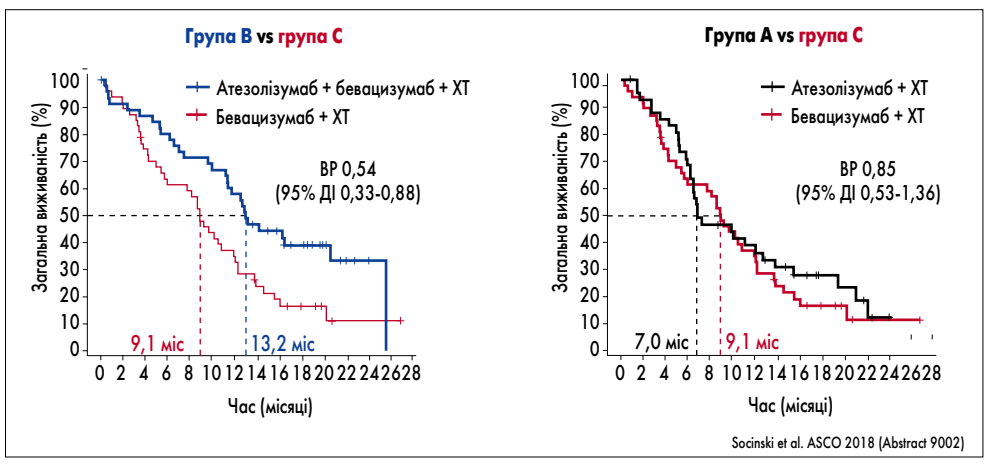


Рис. 7. Дослідження IMpower150: додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ подовжує виживаність пацієнтів популяції ITT-WT із метастазами в печінці

У дослідження включали раніше не лікованих пацієнтів з *ALK*-позитивним метастатичним НДКРЛ незалежно від статусу PD-L1, зокрема хворих із безсимптомними метастазами в головному мозку. Пацієнти отримували алектиніб 600 мг перорально двічі на день протягом 7 днів (оцінка безпеки), а потім алектиніб у тій самій дозі плюс атезолізумаб 1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Головною метою було оцінити безпеку та переносимість комбінації. Крім того, визначали ЧОВ за критеріями RECIST версії 1.1.

На час запланованого аналізу (18 серпня 2017 р.) під спостереженням перебував 21 пацієнт середнього віку 53 роки. Частота НЯ 3 ступеня і тяжких НЯ становила 62% (пов'язаних із лікуванням – 52,4%) і 33% відповідно. Небажані явища 4-5 ступеня не відзначалися. Через НЯ 4 пацієнти (19%) припинили лікування атезолізумабом і 2 хворих (10%) – алектинібом. Чотирнадцять пацієнтів (67%) потребували тимчасового призупинення прийому або зміни дози алектинібу, проте дозолімітованої токсичності не спостерігалося.

Після спостереження в середньому 13 міс (від 1 до 22 міс) медіана тривалості відповіді становила 20,3 міс, захворювання прогресувало тільки в 6 пацієнтів (рис. 10). Із початком прийому алектинібу було зафіксовано підвищення рівня CD8+ Т-лімфоцитів.

Таким чином, це дослідження показало, що в раніше не лікованих пацієнтів з *ALK*-позитивним метастатичним НДКРЛ комбінація алектинібу й атезолізумабу є безпечною, добре переноситься і може забезпечувати довготривалу відповідь.

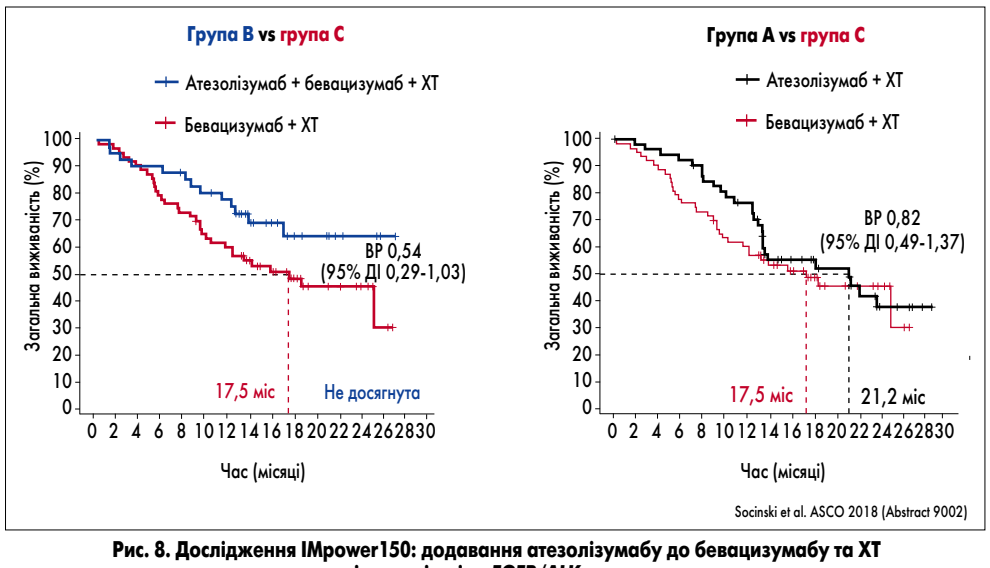


Рис. 8. Дослідження IMpower150: додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ подовжує виживаність пацієнтів з *EGFR/ALK*-позитивними пухлинами

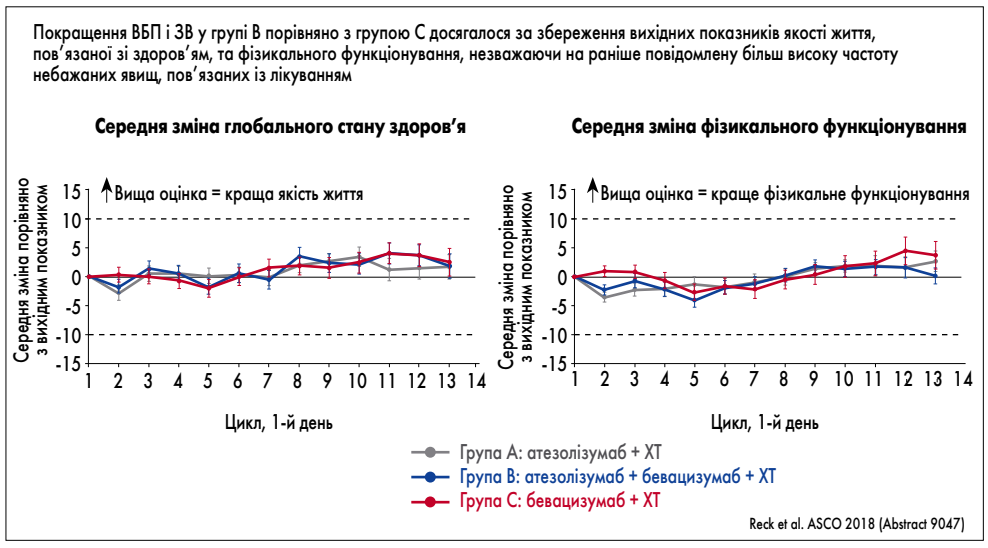


Рис. 9. Дослідження IMpower150: відсутність клінічного погіршення, порівняні показники якості життя і фізикального функціонування в трьох групах терапії

У пацієнтів із резистентним до кризотинібу *ALK*-позитивним НДКРЛ алектиніб може забезпечувати високі показники ЗВ, що раніше було продемонстровано у двох дослідженнях II фази (NP28673 і NP28761). На ASCO-2018 був представлений аналіз об'єднаних даних цих досліджень стосовно безпеки та виживаності при більш тривалому спостереженні за пацієнтами [5].

У дослідження включали пацієнтів із місцеворозповсюдженим або метастатичним *ALK*-позитивним НДКРЛ, які не переносили кризотиніб (інгібітор *ALK* та *ROS1*) або мали прогресування захворювання на тлі лікування цим препаратом. Пацієнти отримували алектиніб 600 мг перорально до прогресування захворювання, смерті або виходу з дослідження з інших причин.

Загалом у двох дослідженнях взяли участь 225 пацієнтів, медіана спостереження становила 92,3 тиж (майже 2 роки). На момент запланованого аналізу 53,3% пацієнтів померли, 39,1% продовжували перебувати під спостереженням, 7,6% відкликали згоду на участь або не з'явилися на черговий візит. Алектиніб забезпечив медіану ЗВ 29,1 міс (95% довірчий інтервал 21,3-39,0). Середня інтенсивність дози становила 94,2%. Небажані явища ≥3 ступеня (у тому числі не пов'язані з лікуванням) відзначались у 44,0% пацієнтів; найчастіше це були запор (39,1%), патологічна втома (35,1%), периферичні набряки (28,4%), біль у м'язах (26,2%) і нудота (24,0%). Незважаючи на більш тривалий період лікування порівняно з попередніми дослідженнями (медіана 48,6 тиж), алектиніб демонстрував такий самий сприятливий профіль безпеки; через НЯ терапію довелося відмінити лише 6,2% пацієнтів.

Отже, аналіз об'єднаних даних двох досліджень II фази показав, що у раніше лікованих пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ алектиніб забезпечує медіану ЗВ понад 2 роки. До того ж препарат добре переносився при середній тривалості лікування майже 1 рік.

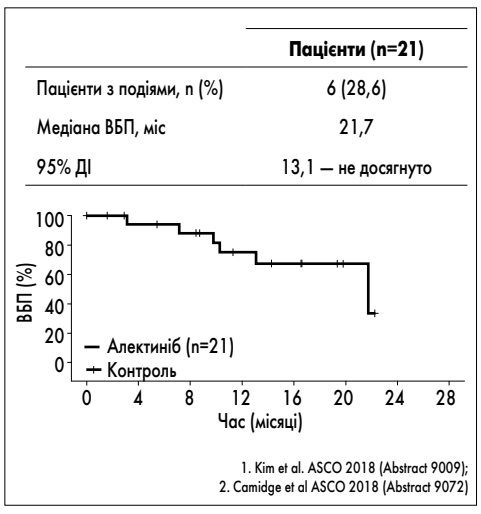


Рис. 10. Виживаність без прогресування пацієнтів із НДКРЛ при лікуванні алектинібом та атезолізумабом

Література

1. Jotte R.M. et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA9000).
2. Socinski M.A. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14; 378 (24): 2288-2301.
3. Socinski M.A. et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9002).
4. Kim D.-W. et al. Safety and clinical activity results from a phase Ib study of alectinib plus atezolizumab in ALK+ advanced NSCLC (aNSCLC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9009).
5. Ou S.-H.I. et al. Pooled overall survival and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9072).

Підготував ***Олексій Терещенко***

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Лікування раку молочної залози: основні тенденції та досягнення
О.О. Ковальов..... 5

ASCO-2018: нове в лікуванні раку легені 6-8

Иммуноонкология: перспективы лечения немелкоклеточного рака легкого
А.А. Ковалев, Ю.Н. Кондрацкий..... 11

Бібліотека онколога..... 13

Актуальні питання діагностики та лікування пухлин грудної порожнини
Ю.В. Думанський, С.І. Кіркілевський, В.І. Стариков та ін.....14-15

Ефективність і безпечність бозутинібу при хронічному мієлоїдному лейкозі у хронічній фазі у разі резистентності до іматинібу або його непереносимості
Дані спостереження протягом 24 місяців 21

Прегабалін у лікуванні нейропатичного ракового болю.....25

Клінічні та морфологічні особливості первинних CD30+ лімфопроліферативних захворювань шкіри
Випадки з клінічної практики дерматопатолога
А.В. Калмикова.....28-30

Чи може метастатичний недрібноклітинний рак легені стати хронічною хворобою?
Роль інгібіторів тирозинкінази рецептора ALK
Я.В. Шпарик.....31

ВОЗ обновила Международную классификацию болезней..... 33

ВОЗ призывает к срочным действиям в отношении хронических заболеваний 33

Фундаментальні засади біотерапії злоякісних новоутворень
В. Чехун, G. Selivanova, Л. Дробот та ін.....34-35

Новини -2018: результати підгрупового аналізу ефективності кабозантинібу в пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою пізніх стадій у дослідженні III фази CELESTIAL..... 43

Компанія Ipsen та онкологічний центр Андерсона оголосили про партнерство у сфері розробки протипухлинних препаратів 43

Європейська комісія схвалила Кабометикс (кабозантиніб) як препарат першої лінії терапії дорослих пацієнтів із поширеною нирковоклітинною карциномою з середнім та високим ризиком 43

ОНКОХІРУРГІЯ

Фокус на актуальну проблему – онкохірургія гепатопанкреатобіліарної зони
О. Лінчевський, В. Гущін, К. Копчак та ін. 16-19

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Хронічний лімфолейкоз – сучасні можливості лікування
С.А. Гусєва, Л.В. Михальська, О.А. Карнабеда.....32-33

ГЕМАТОЛОГІЯ

Ельтромбопаг у лікуванні імунної тромбоцитопенії..... 22-23

Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування
Yao Yang, Ma Liangming, Ю.В. Давидова та ін. 37-39

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Диагностика и лечение больных раком яичника
А.П. Колесник, А.В. Каджоян, А.О. Кабаков 40-42

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Особливості взаємодії з тяжкохворими пацієнтами
Проект для молодших спеціалістів із медичною освітою
Л.Солошонок, К. Філоненко, П. Ковальський 26-27

Роботизированные операции в онкоурологии: результаты двух рандомизированных исследований 27

Значение эрадикации инфекции Helicobacter pylori в первичной профилактике рака желудка
Т.А. Соломенцева 44-45

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Онколог Иван Теодосиевич Шевченко: штрихи героического пути
К 25-летию со дня смерти 46

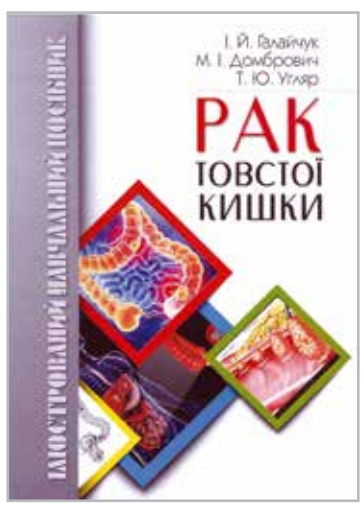
Takeda
ONCOLOGY

Прагнемо
подолати рак разом

ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11
тел.: (044) 390 2929, www.takeda.ua
UA/ADC/0418/0021

АНОНС

Галайчук І.Й. Рак товстої кишки (ілюстрований навчальний посібник) посібник / І.Й. Галайчук, М.І. Домбрович, Т.Ю. Угляр. – Тернопіль: ТДМУ, 2018. – 40 с.



У навчальному посібнику «Рак товстої кишки» висвітлені питання скринінгу, діагностики та лікування хворих із цією патологією:

- Описано ендоскопічні, променеві (КТ, МРТ, КТ-колонографія, іригографія, УЗД) і гістологічні методи діагностики.
- Схематично показано сучасні підходи до вибору методу оперативного втручання залежно від локалізації пухлини.
- Подано основні схеми хіміотерапії та застосування таргетних препаратів.
- Представлено TNM-класифікацію раку товстої кишки та відхідникового каналу 8-го видання (2017 р.).

Наочний матеріал містить 37 ілюстрацій, у тому числі авторські клінічні випадки.

Посібник розраховано на студентів 5-6 курсів медичних факультетів та хірургів-інтернів. Буде корисним для вивчення теми «Рак товстої кишки – методи діагностики та лікування».

Ігор Йосифович Галайчук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю

«ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. З НАГОДИ 70-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ»

7-8 вересня 2018 року

Місце проведення: конференц-зала готелю "Клеопатра"
Адреса: м. Камянець-Подільський, вул. Татарська, 19

Організатори:
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ
Хмельницька обласна державна адміністрація
Управління охорони здоров'я Хмельницької області
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний Інститут Раку

Наукова тематика конференції:
1. Сучасні тенденції в діагностиці злоякісних пухлин грудної залози
2. Сучасні методи лікування пухлин грудної залози (хірургічне, хіміотерапія, гормонотерапія, таргентна терапія, радіотерапія)
3. Діагностика та лікування спадкового раку грудної залози
4. Циркулюючі пухлинні клітини, роль в діагностиці та лікуванні РГЗ. Гормонотерапія РГЗ. Her2neu позитивний РГЗ, три негативний РГЗ.
5. Лікування метастатичного РГЗ.
6. Органозберігаючі операції, края резекції, сторожеві лімфовузли.
7. Імуноонкологія в лікуванні меланобластоми шкіри, пухлин грудної залози, ШКТ, легень.

До участі в конференції запрошуються лікарі - онкологи, хірурги, керівники структурних підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці з провідних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України

З питань поселення звертайтесь в адміністрацію готеля:
тел. +38 (03849) 9-16-52 моб. +38(067) 380-54-04 e-mail: hotel@kleopatra-kp.com
Сайт: www.kleopatra-kp.com
А також, в разі необхідності, до оргкомітету - +380980439606

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в Соціальній мережі @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ - за попередньою реєстрацією!

+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

ТЕЦЕНТРИК®
Склад: *діюча речовина:* atezolizumab; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу:
Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. **Показання.** Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою: яким не можна призначити цисплатинвмісну хіміотерапію або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-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. **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 виникнення неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струмино або болюсно. **Побічні реакції.** *Уротеліальна карцинома (Пацієнти з непереносимістю цисплатину, а також з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком).* Найбільш частими побічними проявами у пацієнтів (≥ 20%) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 2%) ступеня тяжкості 3–4 були: втома, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність та ін. *Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ).* Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня (≥2%) були задишка, пневмоніт, підвищення температури та інші. **Термін придатності**. 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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

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

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

Roche

UA/TCN/1806/0005 (1)

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

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

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

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

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

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

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

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

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України

В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Олексій Терещенко**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція .....**(044) 521-86-98, 521-86-86**
Відділ маркетингу.....**(044) 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 липень 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.

Иммуноонкология: перспективы лечения немелкоклеточного рака легкого

За последние десятилетия заболеваемость раком легкого значительно возросла. Он также является лидирующей причиной онкологической смертности во всем мире. Поскольку зарекомендовавшие себя ранее методы лечения, в частности химиотерапия (ХТ), достигли предела эффективности, актуальным является поиск и внедрение более эффективных методов лечения. В связи с этим в ходе научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолей грудной полости», которая состоялась 26-27 апреля в г. Виннице, особый интерес вызвали доклады, посвященные аспектам лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), иммунотерапии и предиктивным маркерам иммунного ответа.

Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев посвятил свой доклад персонифицированной иммунотерапии НМРЛ и биомаркерам иммунного ответа.

Как отметил докладчик, новая концепция «иммунноредактирования», известная как концепция «три Е», позволила отобразить все компоненты взаимодействия между опухолевыми и иммунными клетками (elimination, equilibrium, escape). В центре современной иммунотерапии онкологических больных – воздействие на Т-лимфоциты. Так, D. Hanahan и R. Wainberg в 2011 г. в своей статье, посвященной фундаментальным признакам опухолевого роста, окончательно признали роль иммунной системы в жизнедеятельности раковой клетки. Применение ингибиторов контрольных точек (CTLA-4, PD-1, PD-L1 антител) стало еще одним методом активной иммунотерапии рака.

Иммунные контрольные точки являются важной частью регулирующей иммунной системы. В физиологических условиях они участвуют в защите от аутоиммунных реакций, подавляют функцию Т-лимфоцитов и приводят к их апоптозу. В то же время благодаря иммунным контрольным точкам опухолевая клетка может быть защищена от иммунного ответа организма. Ряд многочисленных исследований показал, что анти-PD-1 и анти-PD-L1-терапия является эффективной при НМРЛ. Однако эффективность иммунотерапии при НМРЛ составляет 10-30%, в связи с этим актуальным является изучение предиктивных онкомаркеров с целью прогнозирования ответа на иммунотерапию.

Экспрессия PD-L1 в настоящее время является основным предиктивным маркером. Более высокий объективный ответ может быть достигнут у пациентов, опухоль которых отличается высоким уровнем экспрессии PD-L1. В исследовании KEYNOTE-001 в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥50% ответ на иммунотерапию и показатель общей выживаемости (ОВ) были достоверно выше, чем у пациентов с PD-L1 <1% (Ghandi et al., 2015; Herbst et al., 2014). Согласно обновленному руководству NCCN, определение PD-L1 считается одним из основных исследований при метастатическом НМРЛ, показанием к проведению иммунотерапии является экспрессия PD-L1 ≥50%. Этот рецептор экспрессируется как в опухолевых, так и в иммунных клетках (клетках иммунного окружения). В связи с этим была предложена шкала, которая учитывает процентное соотношение PD-L1-позитивных опухолевых и иммунных клеток; чем выше это соотношение, тем больше будет преимущество от проведения иммунотерапии.

В исследовании II фазы POPLAR, целью которого была оценка эффективности атезолизумаба в сравнении с доцетакселом во второй-третьей линии терапии у больных НМРЛ, также изучался ответ на терапию в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Больные стратифицировались в зависимости от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, гистологии и числа линий предшествующей ХТ. Авторы пришли к выводу, что в сравнении с доцетакселом атезолизумаб достоверно увеличивает продолжительность жизни больных НМРЛ при прогрессировании на фоне цисплатинсодержащей ХТ, а эффект от назначения атезолизумаба коррелирует с экспрессией PD-L1 клетками опухоли и инфильтрирующими лимфоцитами (L. Fehrenbacher et al., 2016).

Следует помнить, что опухоль гетерогенна, не всегда можно выявить локальную экспрессию PD-L1 в небольших участках опухоли, полученных с помощью пункционной биопсии. Уровень экспрессии PD-L1 может различаться в разных клетках опухолевого микроокружения, что создает проблемы подсчета и интерпретации. Экспрессия PD-L1 архивной опухоли не может точно отражать иммунный статус клеток на момент лечения. Кроме того, существует слабая корреляция между первичной опухолью и отдаленными метастазами в характере экспрессии PD-L1, а лучевая терапия, ХТ и ингибиторы тирозинкиназы могут изменить уровень экспрессии PD-L1.

Таким образом, негативная экспрессия PD-L1 является ненадежным биомаркером. Результаты проведенных тестов могут отличаться в зависимости от анализатора, при этом конкордантность различных тест-систем довольно низкая. Также могут быть получены ложные результаты экспрессии PD-L1 при отсутствии иммунной инфильтрации. В связи с этим 40-50% больных с PD-L1-позитивным НМРЛ могут не реагировать на иммунотерапию, в то же время 15% больных с PD-L1-негативным НМРЛ отвечают на иммунотерапию.

Активно изучается метод определения соотношения количества лимфоцитов CD3 и CD8 в разных регионах солидной опухоли (шкала Immunoscore), который был предложен как инструмент для иммунной классификации опухолей, а также для прогнозирования ответа на терапию при НМРЛ. Уже установлено преимущество шкалы Immunoscore перед классификацией AJCC-UICC и TNM в отношении прогнозирования рецидива и выживаемости при колоректальном раке.

Другим признаком иммуногенности опухоли является микросателлитная нестабильность – молекулярный феномен, который был открыт B. Vogeinstei и характеризуется нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК. Он характерен для опухолей правой половины ободочной кишки, эндометрия, желудка, при меланоме и НМРЛ и является положительным предиктивным маркером эффективности иммунотерапии.

Одним из перспективных биомаркеров для прогнозирования ответа на иммунотерапию является мутационная нагрузка опухоли. При одних видах опухоли более высокий уровень мутационной нагрузки позволяет распознавать клетки иммунной системой и, следовательно, способствовать развитию более сильного иммунного ответа, тогда как при других – наоборот, будет связан с плохим ответом на анти-PD-L1-терапию.

Метод секвенирования нового поколения позволил выяснить, почему некоторые опухоли с низкой мутационной нагрузкой хорошо реагировали на иммунотерапию. Высокая скорость мутаций в опухолевых клетках не всегда отражает высокое производство опухолевых неоантигенов. Многие антигены представлены немутированными белками (не распознаются Т-лимфоцитами), иммуногенетически неактивные неоантигены могут стать активными при проведении комбинированной терапии.

При НМРЛ необходимо определение мутационного профиля, поскольку от этого зависит дальнейшая тактика лечения. При мутации BRAF V600E пациенты плохо реагируют на терапию платиной. Эта мутация также является предиктором ответа на анти-PD-L1-терапию. К мутациям, которые связаны с резистентностью к анти-PD-L1-терапии, относятся мутации *STK11, PTEN, PI3K, AKT, EGFR* и *MYC*.

Еще один потенциальный биомаркер – интерферон-гамма (IFN-γ) – представляет собой цитокин, который играет ключевую роль в иммунной регуляции и противоопухолевом иммунитете. Он увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и тем самым участвует в презентации антигенов. Наибольшая частота противоопухолевого ответа была отмечена у пациентов, позитивных как по экспрессии рецепторов IFN-γ, так и по экспрессии PD-L1. Есть доказательства, что IFN принимает участие в формировании эффекта приобретенной иммунной резистентности.

Роль сывороточных иммунных маркеров была изучена у пациентов с НМРЛ, получавших иммунотерапию. Положительными маркерами во время анти-PD-L1-терапии являются высокий уровень лимфоцитов и раннее (от 18 дней до 7 недель) увеличение их количества. С улучшением клинического ответа и повышением общей выживаемости во время иммунотерапии были также связаны исходные высокие уровни эозинофилов и моноцитов в крови и низкий уровень лактатдегидрогеназы.

Биологический смысл PD-L1 в циркулирующих в крови опухолевых клетках – иммунное выживание наиболее агрессивных злокачественных клеток. При НМРЛ практически у всех больных имеются циркулирующие в крови PD-L1-позитивные опухолевые клетки независимо от экспрессии EGFR и результатов гистологического исследования. Через 3 мес лечения в крови больных метастатическим НМРЛ наличие PD-L1-позитивных клеток свидетельствует о прогрессии, а PD-L1-негативных – о стабилизации и регрессии заболевания.

Как отметил докладчик, человеческий организм состоит на 10% из человеческих клеток и на 90% из бактериальных клеток. 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, повышает резистентность эпителиальных клеток к канцерогенам, может тормозить или стимулировать противоопухолевый иммунитет.

В заключение А.А. Ковалев подчеркнул, что в настоящее время единственным маркером, позволяющим прогнозировать эффект иммунотерапии у больных НМРЛ, считается высокая экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках. Определение мутационной нагрузки опухоли, метаболомных, микробиомных и геномных нарушений, отвечающих за противоопухолевый иммунитет, а также других предиктивных иммунных биомаркеров является предметом дальнейших исследований.

Основные аспекты лечения рака легкого в соответствии с мировыми стандартами в своем докладе представил **руководитель отделения опухолей грудной полости Национального института рака, кандидат медицинских наук Юрий Николаевич Кондрацкий.**

Он подчеркнул, что, по данным Национального канцер-регистра за 2015 г., в Украине зарегистрировано 12 982 новых случаев рака легкого, а охвачено специальным лечением всего 41,5% первичных пациентов. Выживаемость больных выше при ранней диагностике, у больных с распространенными стадиями НМРЛ она остается достаточно низкой. У 55% пациентов с НМРЛ в момент постановки диагноза выявляется метастатическая форма, 5-летняя выживаемость этих пациентов не превышает 5% (N. Howlader et al., 2014). Сегодня решение о лечении метастатической формы НМРЛ базируется на молекулярном подтверждении диагноза, около 18% пациентов имеют драйверные мутации. Однако, несмотря на преимущество определения мутаций, большинство пациентов получают платиносодержащую ХТ. Заболевание в большинстве случаев прогрессирует, что требует дополнительных опций лечения, а действующие стандарты второй линии терапии имеют ограниченную эффективность и неблагоприятный профиль безопасности.

В 1960-х гг. единственной доступной опцией была ХТ, которая достигла определенных пределов эффективности – медиана ОВ не превышает 7,9 мес (Shiller et al., 2002). В 1970-90-х гг. появились таргетные препараты и возможные их комбинации, в 2006 г. было достигнуто увеличение медианы ОВ (12 мес) на фоне ХТ в комбинации с бевацизумабом (Sandier et al., 2006). В дальнейшем увеличение медианы ОВ осуществилось при идентификации биомаркеров и таргетной терапии. Начиная с 2010-х гг. существенный прогресс в лечении НМРЛ был достигнут благодаря разработанным иммунотерапевтическим средствам.

В своем докладе Ю.Н. Кондрацкий рассказал о результатах III фазы рандомизированного клинического исследования OAK, в котором эффективность и безопасность атезолизумаба сравнивалась с таковой у доцетаксела среди 1225 пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ. Действие атезолизумаба направлено на ингибирование PD-L1, что позволяет предотвратить связывание протеина PD-L1 с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-лимфоцитов. Этот препарат может активировать Т-лимфоциты, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать опухолевые клетки. Исследование показало, что атезолизумаб увеличивает медиану ОВ до 13,8 мес независимо от уровня экспрессии PD-L1, а также демонстрирует достоверное увеличение ОВ у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел (Bariesi et al., 2016).

В рекомендациях NCCN (v5.2017) атезолизумаб показан при плоскоклеточном и неплоскоклеточном НМРЛ у ранее не леченных пациентов, при этом нет необходимости в определении уровня экспрессии PD-L1. Применение атезолизумба также рекомендовано во второй линии терапии пациентов с НМРЛ.

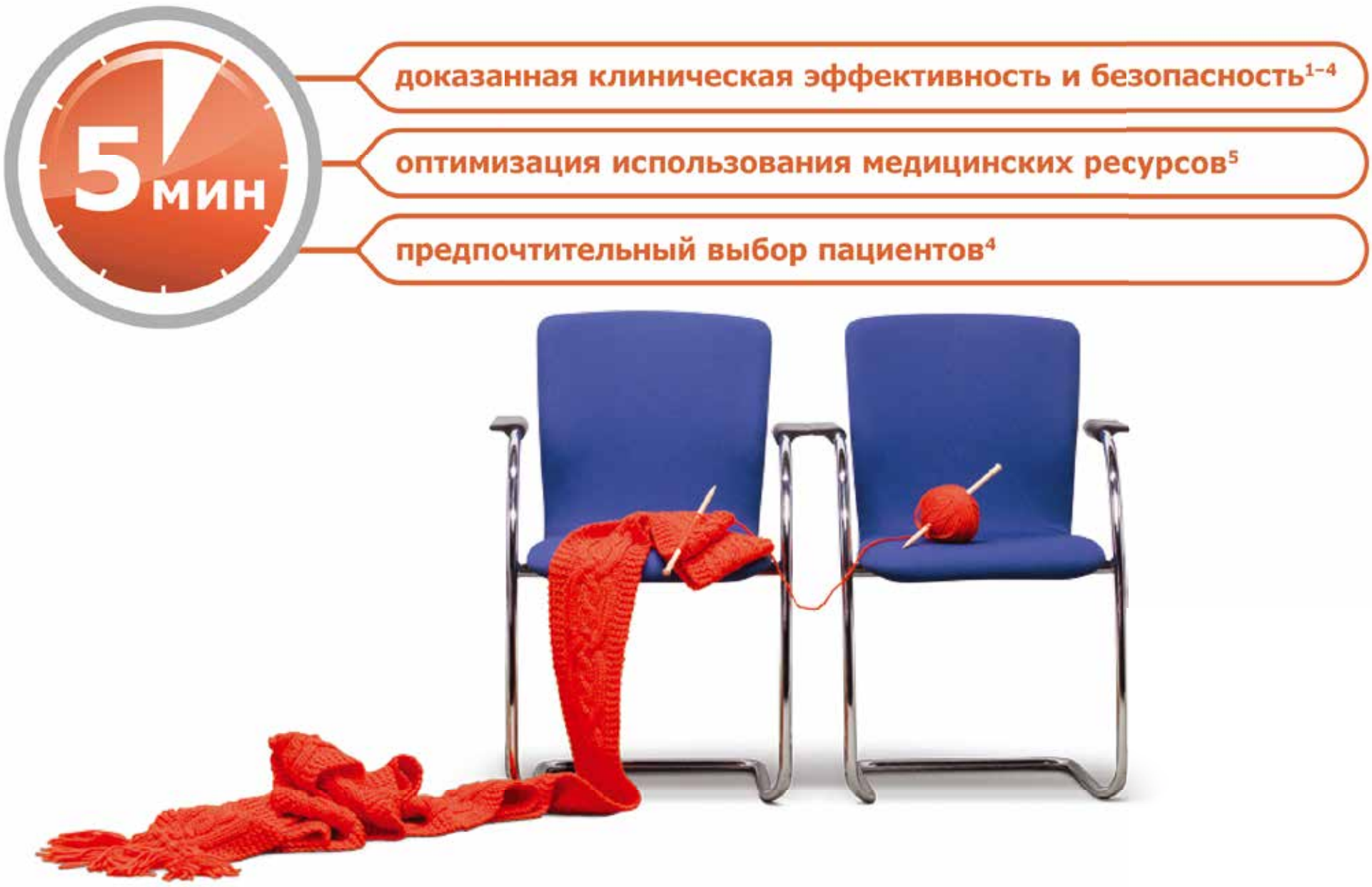
Таким образом, в последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в лечении НМРЛ. Иммунотерапия имеет значительный потенциал для трансформации лечения и улучшения его эффективности. Изучение и внедрение новых маркеров иммунного ответа позволит лучше прогнозировать эффект иммунотерапии.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Мабтера® ПК
для подкожного введения

Roche

Сравнимая эффективность и безопасность с препаратом Мабтера® для внутривенного введения[1–4]



Краткая инструкция для медицинского применения лекарственного средства Мабтера® (Mabthera®)

Действующее вещество: ритуксимаб
флакон содержит ритуксимаба 1400 мг/11,7 мл Показания. Неходжкинская лимфома (НХЛ). Лечение нелеченной ранее фолликулярной лимфомы (ФЛ) III-IV стадии в комбинации с химиотерапией; поддерживающая терапия ФЛ после получения ответа на индукционную терапию; лечения CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы (ДВКЛЛ) в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или мышиным белкам, гиалорунидазе или любому из вспомогательных веществ; активные тяжелые инфекции; выраженный иммунодефицит. Способ применения и дозы: перед каждым введением препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (антипиретик, например парацетамол, и антигистаминный препарат, например дифенгидрамин). Следует рассмотреть вопрос о премедикации глюкортикоидами в случае, если Мабтера® не применяется в комбинации с химиотерапией, в состав которой входит глюкортикоид. Дозировка. Доза Мабтера® для ПК введения взрослым составляет 1400 мг независимо от площади поверхности тела. Перед началом лечения все пациенты должны получить полную дозу препарата Мабтера® для в/в введения. Комбинированная терапия с химиотерапией. Для индукционной терапии или при рецидиве / рефрактерном ФЛ: I цикл - Мабтера® в/в инфузионно 375 мг/м2 с последующим применением Мабтера® ПК, 1400 мг на цикл с продолжительностью лечения до 8 циклов. Поддерживающая терапия. Ранее нелеченная ФЛ. Доза Мабтера® для ПК введения, у которых наблюдался клинический ответ на индукционную терапию, составляет 1400 мг каждые 2 месяца (начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования болезни или в течение максимального периода продолжительностью 2 года. Рецидивная / рефрактерная ФЛ. Доза Мабтера® для ПК введения при применении для поддерживающей терапии пациентов, у которых наблюдался клинический ответ на индукционную терапию, составляет 1400 мг каждые 3 месяца (начиная через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или в течение максимального периода продолжительностью 2 года. ДВККЛ. Мабтера® применяют в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP. Мабтера® в/в инфузионно в дозе 375 мг/м2 с последующим применением Мабтера® для ПК введения в фиксированной дозе 1400 мг на цикл с общей продолжительностью лечения до 8 циклов. Мабтера® вводят в день 1 каждого цикла ХТ после введения глюкокортикоидного компонента схемы CHOP.
Побочные реакции: боль, отек, индурация, кровотечение, эритема, зуд, сыпь, инфекции, нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, ангионевротический отек, алопеция, снижение уровней lg, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, синдром обратимой задней энцефалопатии / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, реактивация гепатита В, тошнота, лихорадка, озноб, астения, головная боль, рвота, диарея, боль в животе, дисфагия, стоматит, запор, диспепсия, периферический отек, отек лица, повышение уровня ЛДГ, гипокальциемия. Срок годности: 2 года 6 месяцев. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8 ° С в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать. Категория отпуска: по рецепту.

Краткая инструкция для медицинского применения лекарственного средства Мабтера® (Mabthera®)

Действующее вещество: ритуксимаб. 1 флакон содержит ритуксимаба 1600 мг/13,4 мл; дополнительные вещества: рекомбинантная гиалуронидаза человека (rHuPH20), L-гистидин, L-гистидина гидрохлорид моногидрат, α,α-трегалозы дигидрат, L-метионин, полисорбат 80, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций. Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевые средства. Моноклональные антитела. Показания. Показан для применения взрослым пациентам в комбинации с химиотерапией для пациеимтов с ранее нелеченным и рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или к мышиным белкам или любому из дополнительных компонентов препарата, активные тяжелые инфекции, выраженный иммунодефицит. Способ применения и дозы. Перед каждым введением препарата проводят примедикацию антипиретиком и противогистаминным препаратом. Возможность примедикации глюкокортикоидом рассматривается, если Мабтера® не применяется в режиме с химиотерапией. Доза для п/к введения в область брюшной стенки взрослым - 1600 мг (фиксированная) независимо от площади поверхности тела. Время введения – примерно 7 минут. Перед началом лечения п/к формой Мабтера® все пациенты должны получить Мабтера® для в/в введения в 0-й день первого цикла в дозе 375 мг/м2 . Химиотерапия проводится после введения препарата Мабтера®. Особые популяции: дети - безопасность и эффективность не установлена; пациенты преклонного возраста – коррекция дозы не требуется; беременность – не стоит назначать Мабтера®, если потенциальный риск выше возможной пользы; кормление грудью – не рекомендуется при лечении Мабтера®. Побочные реакции: больше 50 % пациентов имели инфузионные реакции, преимущественно во время первой инфузии, преходящие в течение первых 1-2 часов. Наиболее частые ПР (1/10 – 1/100): бактериальные, вирусные инфекции, нейтро-лейко-тромбопения, ангионевротический отек, тошнота, сыпь, алопеция, озноб, астения, головная боль, жар, зуд. Кожные ПР: эритема (13%), боль (7%) и отек (4%) в месте инъекции. Срок годности. 2 года 6 месяцев. Условия хранения. При температуре 2 - 8 °С в оригинальнойй упаковке, не замораживать. Упаковка. По 1600 мг/13,4 мл во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.
Категория отпуска: по рецепту. Изготовитель. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. Адрес производителя. 4303, Кайсераугст, Швейцария.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Мабтера® приведена в инструкциях по применению лекарственного средства Мабтера® (утверждена приказом МЗ Украины № 124 от 06.03.2015 и приказом МЗ Украины № 798 от 14.07.2017). Регистрационное свидетельство №UA/14231/01/01 и №UA/14231/01/02 Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкциями по применению лекарственного средства Мабтера®. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

1. P. Lugtenburg et al. Haematologica 2017 Volume 102(11):1913-1922. 2. Davies A, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study Lancet Oncol 2014; 15: 343–52. 3. Assouline S, et al. ASH 2014; Abstract 1995 (Poster presentation). 4. M. Rummel et al. Annals of Oncology 28: 836–842, 2017. 5. Assouline S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase Ib, open-label, randomized controlled non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2016;3:e128-38.

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

UA.MAB.18.003

До уваги фахівців

НАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

Бібліотека онколога

Вэбб У.Р. Компьютерная томография. Грудь. Живот и таз. Опорно-двигательный аппарат / У.Р. Вэбб, У.Э. Брант, Н.М. Мэйджор; пер. с англ. под ред. И.Е. Тюрина. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 464 с.: ил.

Книга написана всемирно известными специалистами в области медицинской визуализации. Все авторы являются блестящими педагогами, что позволило им изложить основы компьютерной томографии (КТ) необычным образом: предельно сократив содержательную часть, они рассматривают только те симптомы, которые имеют наиболее важное практическое значение. Именно эти симптомы подробно обсуждаются и отображаются в многочисленных иллюстрациях высокого качества.

В учебнике нашли свое отражение все технологические достижения последних лет и многие новации в клинической медицине. Это новые возможности высокоразрешающей КТ легких, новые протоколы для внутривенного контрастирования, основы КТ-колонографии и КТ тонкой кишки, двухэнергетической КТ, новые возможности двух- и трехмерных преобразований и многое другое. Кроме того, представлены материалы по новым классификациям и принципам визуализации аденокарциномы легкого, интерстициальных заболеваний легких, печени и поджелудочной железы, костных опухолей.

Издание будет полезным как для специалистов в области медицинской визуализации, так и для представителей всех направлений клинической медицины, а также для студентов всех медицинских специальностей. Каждый читатель сможет получить ценные подсказки для решения самых сложных клинических проблем медицинской визуализации.

Доброкачественные заболевания молочной железы: руководство / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 272 с.: табл., ил. – (Библиотека врача-специалиста. Маммология. Онкология. Хирургия. Гинекология).

В руководстве изложены современные представления об этиологии и патогенезе доброкачественных дисплазий молочной железы. Приведена морфологическая классификация диффузных и узловых доброкачественных заболеваний молочной железы. Описанные диагностические технологии основываются на последних достижениях медицины, накопившей новые сведения об особенностях клинических, рентгенологических, сонографических и патоморфологических проявлений этой группы заболеваний.

Открытия молекулярной биологии позволили обосновать патогенетические механизмы воздействия факторов риска на формирование дисгормональных перестроек молочной железы, а также разработать варианты их своевременного консервативного, стационарозамещающего и хирургического лечения для предупреждения злокачественной трансформации. Даны рекомендации по профилактике заболеваний, представлена программа школы женского здоровья. Иллюстративный материал показывает возможности современной медицины при многообразии патологии молочной железы.

Представленный междисциплинарный подход к освещению проблемы дисплазий молочной железы позволит пополнить багаж знаний врачей не только в своей узкой специальности, но и в смежных дисциплинах для правильного выбора диагностической тактики, адекватного метода лечения и профилактики рака.

Предназначено для врачей общей практики, хирургов, рентгенологов, специалистов ультразвуковой диагностики, акушеров-гинекологов, онкологов и других специалистов, занимающихся патологией молочной железы.

Практическая ультразвуковая диагностика в педиатрии: руководство для врачей / И.Д. Иванов и др.; под ред. Г.Е. Труфанова и др. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 216 с.: ил.

В руководстве на современном уровне изложены общие вопросы, основы и показания к клиническому применению ультразвукового метода в диагностике заболеваний различных органов и систем у детей. Первая глава посвящена использованию различных методик ультразвукового исследования в диагностике аномалий и заболеваний новорожденных. В последующих главах рассмотрена ультразвуковая семиотика инфекционных заболеваний и новообразований органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта и паренхиматозных органов. Представлены клинические наблюдения с подробным описанием ультразвуковой семиотики различных заболеваний у детей.

Руководство предназначено для слушателей, получающих послевузовское профессиональное дополнительное образование, в том числе в системе непрерывного медицинского образования, а также специалистов по лучевой диагностике, врачей, работающих в кабинетах и отделениях ультразвуковой диагностики.

Розуменко В.Д. Мультимодальная нейронавигация в хирургии опухолей головного мозга: монография / В.Д. Розуменко, А.В. Розуменко. – Киев: Интерсервис, 2017. – 112 с.

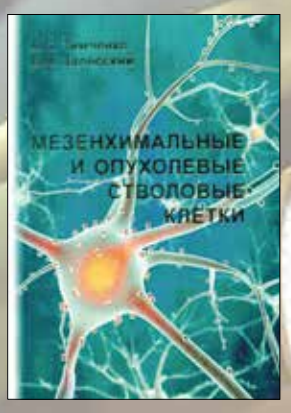
В монографии на опыте более чем тысячи операций, проведенных в Институте нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, рассмотрены аспекты применения систем нейронавигации в хирургии опухолей головного мозга. Особое внимание уделено использованию мультимодальной нейровизуализации для компьютерного предоперационного 3D планирования хирургического вмешательства, методам интраоперационного сопровождения микрохирургических манипуляций и навигационного контроля при различных хирургических ситуациях, а также технологии обеспечения точности и надежности данных нейронавигации в течение интервенции.

Системам нейронавигации суждено стать неотъемлемым атрибутом каждой операционной, удобным и безопасным инструментом каждого нейрохирурга в его борьбе за здоровье пациентов.

Руководство по амбулаторной хирургической помощи: руководство / под ред. П.Н. Олейникова. – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 416 с.: табл., ил.

Издание представляет собой уникальное руководство, отражающее многолетний опыт большого коллектива авторов в области амбулаторной хирургии. Содержит актуальную информацию как о вопросах организации амбулаторной помощи, так и об особенностях диагностики и лечения широкого ряда заболеваний. Своевременная диагностика опухолей – наиболее трудная задача клинической практики, особенно в амбулаторных условиях. В главе «Амбулаторная онкология» рассмотрены вопросы, связанные с диагностикой и лечением доброкачественных и злокачественных опухолей, в частности мягких тканей. Отдельные главы посвящены диагностике рака простаты, диагностике и лечению опухолей толстой кишки.

Книга адресована врачам амбулаторно-поликлинической службы и широкому кругу специалистов.



Тимченко А.С. Мезенхимальные и опухолевые стволовые клетки. Механизмы иммуновоспалительной модуляции стволовых клеток при персонализированной клеточной реабилитации больных с мультифакторными и онкогематологическими заболеваниями / А.С. Тимченко, В.Н. Залесский; Ин-т гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Ин-т кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины. – Киев: Медин-форм, 2018. – 594 с.

Активно развивающиеся подходы в использовании стволовых клеток и их предшественников в регенеративной медицине эффективно дополняют современные возможности оказания лечебно-реабилитационной помощи больным с хроническими мультифакторными заболеваниями. В монографии обобщены результаты исследований по проблеме клеточной реабилитации. Рассмотрены молекулярные механизмы иммуновоспалительной модуляции функционирования мезенхимальных и опухолевых стволовых клеток в профилактике и лечении мультифакторных и онкогематологических заболеваний человека.

Приведены данные о возможности применения мезенхимальных стволовых клеток в кардио-, нейрореабилитации, восстановлении дефектов костной ткани, а также при онкогематологической патологии. Проанализированы современные стратегии клеточной реабилитации в условиях персонализированной медицины будущего.

Книга рекомендована клиницистам-исследователям, гематологам, онкологам, кардиологам, невропатологам, гериатрам, студентам, интернам, клиническим ординаторам лечебных и медико-профилактических факультетов медицинских вузов.

Хаитов Р.М. Иммунитет и рак: монография / Р.М. Хаитов, З.Г. Кадагидзе. – Москва: Гэотар-медиа, 2018. – 252 с.: табл., ил.

В книге рассмотрены значение иммунитета в поддержании генетического гомеостаза и зависимость раковой агрессии от нарушений в иммунной системе. Охарактеризованы нарушения иммунитета под влиянием неблагоприятных внутренних и внешних факторов, показана прямая зависимость образования опухолей от степени и продолжительности неблагоприятных воздействий на иммунную систему. Проанализированы различия антигенной структуры опухолевых и нормальных тканей, механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора и супрессивное действие на систему иммунитета продуктов, секретируемых опухолевыми клетками. Характеризуются приемы химиотерапии рака, особенности действия на опухоль эффекторов гуморального и клеточного иммунитета, достижения, обусловленные комбинированным воздействием на опухоль химио- и иммунотерапии. Рассматриваются факторы повышения иммуногенности опухолевых антигенов, достижения в создании противоопухолевых вакцин, а также средств и конструкций, обеспечивающих направленную доставку лекарственных средств в опухолевые клетки. Обсуждаются разработки в области таргетной иммунотерапии рака.

Монография будет полезна для врачей всех клинических специальностей.

Підготовлено за підтримки Національної наукової медичної бібліотеки України

Актуальні питання діагностики та лікування пухлин грудної порожнини

У м. Вінниці 26-27 квітня 2018 року за підтримки департаменту охорони здоров'я Вінницької обласної державної адміністрації, Національного інституту раку (НІР), Подільського регіонального центру онкології (ПРЦО), ГО «Асоціація онкологів Поділля», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування пухлин грудної порожнини». Завдяки міжнародному формату заходу його учасники мали можливість перейняти найбільш прогресивний досвід у вирішенні актуальних питань торакальної онкології.

Голова Національної асоціації онкологів України, член-кореспондент НАМН України, ректор Донецького національного медичного університету імені Максима Горького, доктор медичних наук, професор Юрій Васильович Думанський привітав учасників із початком роботи конференції та побажав плідної співпраці. Такі заходи є чудовою платформою для обміну досвідом. Рак легені – одна з найскладніших проблем онкології, тому ця конференція дозволить зробити ще один крок вперед на шляху боротьби з цим тяжким захворюванням.

На урочистому відкритті конференції пролунав Гімн України

У вітальному слові **завідувач науково-дослідного хірургічного відділу НІР, доктор медичних наук, професор Станіслав Ігорович Кіркілевський** наголосив, що онкологічні захворювання є глобальною проблемою сучасності. Ця конференція зібрала найкращі сили країни, а також спеціалістів з Європи задля того, щоб підбити підсумки своєї роботи та визначити напрями подальших досліджень.

Що стосується торакальної онкологічної патології та стану надання медичної допомоги пацієнтам із цією патологією, доповідач зазначив, що Україна належить до тих країн у світі, в яких рівень захворюваності на торакальну онкологічну патологію можна оцінити як середній. Однак у нашій країні структура надання допомоги таким хворим не відповідає епідеміології захворювань: у регіонах із високим рівнем захворюваності на рак легені та стравоходу (Чернігівська, Житомирська, Дніпропетровська області) відсутні спеціалізовані онкоторакальні відділення.

Існує низка проблем, зумовлених, зокрема, тим, що рівень виявлення раку легені під час профілактичних оглядів дуже низький (у середньому по країні – 18% випадків), на ранніх стадіях захворювання він становить 23,3%, що призводить до недостатнього охоплення пацієнтів спеціальним лікуванням і високої летальності. Відсутність у Національному канцер-реєстрі даних про відсоток пацієнтів, яким проведено радикальне лікування, не дає можливості здійснити повноцінний аналіз стану надання медичної допомоги таким хворим. Тому актуальним є питання модернізації системи охорони здоров'я з метою покращення ефективності лікування цієї групи пацієнтів.

Завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету (ХНМУ), доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Стариков висвітлив у своїй доповіді питання щодо діагностичного значення молекулярно-біологічних маркерів у стадіюванні раку легені.

Як відзначив доповідач, відповідно до рекомендацій Міжнародного протиракового союзу (UICC), індивідуальний прогноз для онкологічного пацієнта ґрунтується на клінічних або патолого-анатомічних критеріях. Однак точність визначення клінічної стадії захворювання обмежена. Навіть після радикального оперативного втручання захворювання може прогресувати внаслідок передопераційної дисемінації пухлинних клітин, які не були виявлені за допомогою звичайних методів діагностики до моменту виконання хірургічного втручання.

Ізольовані дисеміновані або циркулюючі пухлинні клітини належать до категорії так званої мінімальної залишкової хвороби. Виявлення дисемінованих клітин є вкрай необхідним, оскільки дозволяє виокремити групу хворих із високим ризиком рецидиву. За допомогою традиційного морфологічного дослідження кісткового мозку можна виявити лише комплекси, скупчення або залозисті структури клітин з ознаками атипії. Світлова мікроскопія дає можливість розпізнати 1 пухлинну клітину серед 200 здорових клітин.

Досягнення молекулярної біології зробили можливим розпізнавання окремих пухлинних клітин у біологічних зразках, зокрема лімфатичних вузлах, периферичній крові та кістковому мозку. Почали широко застосовувати специфічні моноклональні антитіла до цитокератину, які експресуються на пухлинних клітинах. Ця методика дозволяє розпізнати 1 пухлинну клітину серед 100 000 здорових клітин.

На базі кафедри онкології ХНМУ з метою уточнення поширення раку легені у лімфатичні вузли та кістковий мозок додатково були обстежені лімфатичні вузли у 43 пацієнтів із раком легені II стадії (pT1-3N0-1M0), яким раніше виконано радикальне оперативне втручання з медіастинальною лімфодисекцією. У них проведено також імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до панцитокератинів. Одночасно проведено дослідження на наявність пухлинних клітин у кістковому мозку за допомогою світлової мікроскопії. У хворих, в яких не виявлено пухлинні клітини, виконано імуноцитохімічне дослідження з моноклональними антитілами до цитокератину, за результатами якого визначили ще 6 пацієнтів.

Дослідження, метою яких було встановити зв'язок між виживаністю пацієнтів і наявністю пухлинних клітин у кістковому мозку, показали, що у третини хворих із виявленими пухлинними клітинами у середньому через 6-9 міс діагностують віддалені метастази, переважно у кістках та головному мозку. Таким чином, є підстави вважати, що імуноцитохімічне дослідження лімфатичних вузлів і кісткового мозку у пацієнтів із раком легені може істотно допомогти у діагностиці та виборі тактики лікування, прогнозуванні подальшого перебігу захворювання та результатів терапії.

Професор Henrik Hansen (м. Копенгаген, Данія) присвятив свою доповідь підсумкам найбільш масштабної європейської програми з вивчення ефективності відеоасистованої торакоскопічної лобектомії (VATS-лобектомії). Доповідач нагадав, що професор W.S. Walker вперше провів торакоскопічну лобектомію при раку легені у 1993 році. У довготривалій перспективі результати VATS-лобектомії при недрібноклітинній бронхогенній карциномі є абсолютно порівнянними з результатами класичного оперативного втручання (W.S. Walker, 2003). Методика VATS-лобектомії є мінімально інвазивною торакальною процедурою, яка передбачає проведення оперативного втручання через мінімальний розріз, без пошкодження ребер, та дозволяє охопити всі аспекти онкохірургії. Вона забезпечує адекватну візуалізацію при обмеженому доступі до грудної клітки, що дає можливість виконати процедуру у пацієнтів із малим резервом легень в ослабленому стані.

Незаперечною перевагою VATS-лобектомії є незначна травматизація. Завдяки тому, що процедуру проводять без встановлення ретрактора, вона не пошкоджує міжреберні м'язи і не спричиняє порушення фізіологічного процесу дихання. Внаслідок цього рівень респіраторних ускладнень, зокрема пневмоній, після торакоскопічних операцій значно нижчий, ніж після відкритих хірургічних втручань. Згідно з останніми рекомендаціями Американської колегії торакальних лікарів (ACCP, 2013), у пацієнтів із раком легені на ранніх стадіях мінімально інвазивна відеоасистована резекція є більш прийнятною, якщо є можливість системного видалення лімфатичних вузлів.

Зліва направо: професор О.О. Ковальов, чл.-кор. НАМН України Ю.В. Думанський, головний лікар ПРЦО В.А. Шамрай, головний лікар Львівського онкоцентру І.В. Ковальчук, д. мед. н. О.Г. Костюк

У Данії у госпіталі Rigshospitalet, в якому організовано найбільш масштабну в Європі програму з вивчення ефективності методики VATS, 89% оперативних втручань проводять за цією методикою. Так, станом на 2015 рік за методикою VATS проведено 313 резекцій легені, загалом починаючи з 2000-х рр. виконано 2644 VATS-лобектомії. За даними аналізу, хірургічні втручання за методикою VATS при раку легені асоційовані з нижчим рівнем 30-денної захворюваності порівняно з класичною лобектомією і торакотомією, а також із меншою кількістю ускладнень (L. Laursen et al., 2016).

Крім того, пацієнти не відчувають вираженого, сильного болю, тому не потребують інтенсивної терапії. Загалом, як показує практика, період реабілітації після таких оперативних втручань є значно коротшим, так само як і загальна тривалість госпіталізації.

Проведення VATS-лобектомії чудово вписується у концепцію fast-track хірургії, яка була розроблена для абдомінальної хірургії, проте останнім часом її починають широко застосовувати в інших галузях. Концепція ґрунтується на мультимодальному підході і включає: передопераційне інформування пацієнта, мінімально інвазивні хірургічні втручання, мультимодальну аналгезію, ранню мобілізацію пацієнта і ревізію дренажів, катетерів тощо (H. Kahlet et al., 2008). Такий підхід у підсумку забезпечує зменшення кількості ускладнень і вираженості післяопераційного болю. До того ж знижується необхідність у перебуванні пацієнта у відділенні реанімації, що дозволяє йому швидко повернутися до звичного способу життя.

Завідувач відділення хіміотерапії КЗ ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» (Львівський онкоцентр), кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик представив доповідь «Чи може рак легені стати хронічним захворюванням (роль EGFR)?». Дослідження IPASS було ключовим щодо ролі мутації гена *EGFR* у патогенезі раку легені. Головним висновком цього дослідження було те, що ефективність лікування таких хворих залежить від наявності у них мутації *EGFR*. Так, у групі пацієнтів із мутацією *EGFR*, які отримували гефітиніб, виживаність без прогресування (ВБП) була значно довшою порівняно з пацієнтами без цієї мутації (T.S. Mok et al., 2009). Він зазначив, що мутація *EGFR* більш характерна для жінок-некурців, осіб азіатського походження та хворих на аденокарциному. У низці досліджень показано перевагу застосування інгібіторів тирозинкінази (ITK) над хіміотерапією (XT) у пацієнтів із цією мутацією.

Колегіальне обговорення у перерві між секціями

При застосуванні ITK EGFR I та II поколінь (гефітинібу, ерлотинібу, афатинібу) у терапії місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) у пацієнтів із виявленою мутацією гена *EGFR* зазвичай через 8-12 міс розвивається резистентність до терапії ITK EGFR, яка у більшості випадків (49%) зумовлена мутацією T790M у гені *EGFR*. У незначної кількості пацієнтів (1-2%) мутацію T790M можна виявити за допомогою первинного молекулярно-генетичного аналізу, який слід виконати після встановлення діагнозу місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ; у цьому випадку мутація T790M зумовлює первинну резистентність до ITK EGFR I та II поколінь.

У дослідженні AURA3 продемонстровано ефективність осимертинібу порівняно з XT у пацієнтів із T790M-позитивним НДКРЛ та мутацією *EGFR*. ВБП у пацієнтів, які отримували осимертиніб, становила 10,1 міс проти 4,4 міс, що розширило можливості лікування хворих після невдачі першої лінії терапії ITK. Згодом осимертиніб показав свою перевагу і у першій лінії терапії (дослідження FLAURA).

Таким чином, в арсеналі онкологів є високоефективні засоби для лікування пацієнтів із НДКРЛ і мутацією *EGFR*. Тривають дослідження з вивчення ролі інших мутацій, які відповідають за чутливість та резистентність до ITK.

Організатори та учасники конференції

Друга доповідь Я.В. Шпарика була присвячена ролі гена *ALK* у патогенезі раку легені. Приблизно 10 років тому зроблено важливе відкриття, що активація *ALK* відбувається у певної частини пацієнтів із НДКРЛ, зокрема з аденокарциномою. Встановлення ролі транслокації гена *ALK* у розвитку НДКРЛ було одним із найважливіших кроків у подальшій розшифровці генома цього захворювання і розширенні можливостей персоналізованого лікування пацієнтів із НДКРЛ.

Загальновідомим є той факт, що майже у всіх хворих, які отримували лікування кризотинібом тривалістю до 24 міс, спостерігається прогресування захворювання. Як основна причина набутої резистентності розглядається збільшення числа копій транслокованого гена *ALK* (copy number gain – CNG) у пухлинній клітині, іноді у поєднанні з іншими мутаціями кіназного домену *ALK*. У таких пацієнтів можна застосовувати ІТК II покоління.

Актуальні питання щодо сучасних методів лікування НДКРЛ обговорили під час панельної дискусії, в якій взяли участь **завідувач кафедри онкології Запорізької академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов, онколог торакального відділу Онкологічного центру «Давидов» у медичному центрі імені Іцкаха Рабіна Elizabeth Dudnik (Ізраїль)**, а також **завідувач патоморфологічного відділення лабораторії CSD Health Care Олена Олександрівна Кошик.**

Elizabeth Dudnik (Ізраїль) у доповіді, присвяченій імунотерапії (ІТ) при метастатичному НДКРЛ, зауважила, щопри НДКРЛ визначення PD-L1 дозволяє виокремити саме ту групу пацієнтів, які отримають найбільшу користь від ІТ із застосуванням пембролізумабу в першій лінії, оскільки таке лікування вдвічі збільшує ймовірність відповіді, а також подовжує загальну виживаність (ЗВ), ВБП і покращує якість життя. Пацієнти з високим рівнем експресії PD-L1 мають отримувати пембролізумаб вже у першій лінії терапії. Пацієнтам із високим рівнем експресії PD-L1 рекомендована монотерапія пембролізумабом, хворі із середнім рівнем експресії PD-L1 або її відсутністю також можуть отримати користь від ІТ і у другій лінії терапії.

Рекомендації з лікування НДКРЛ мають ґрунтуватися на визначенні не тільки рівня експресії PD-L1, а й наявності активуючих мутацій, таких як *EGFR* або *ALK*, *ROS1*. E. Dudnik зазначила, що важливим фактором ефективності ІТ є отримання загальної відповіді, оскільки це дає можливість перевести захворювання з високим рівнем смертності у хронічне.

Оцінка відповіді пацієнтів на ІТ за допомогою контрольної комп'ютерної томографії дозволяє виявити тимчасове збільшення загального об'єму пухлини – псевдопрогресію, яка на тлі ІТ виникає у приблизно 8,3% пацієнтів. Доповідач зауважила, що у цьому випадку не слід змінювати режим терапії та необхідно продовжити курс лікування. Як показало дослідження, виживаність пацієнтів, у яких відбулася псевдопрогресія, після подальшого проведення ІТ залишається високою (12,7 міс). Пухлина збільшується у розмірах за рахунок спричиненої ІТ інфільтрації пухлини імунними клітинами. Тому пацієнтів слід оцінювати не за критеріями RECIST, а за критеріями irRC, які враховують пухлинне навантаження.

Сьогодні триває активне вивчення можливостей терапії інгібіторами імунних контрольних точок у комбінації з ХТ у першій лінії терапії у пацієнтів із НДКРЛ пізніх стадій. У дослідженні KEYNOTE-021 у когорті G продемонстровано переваги додавання пембролізумабу до стандартної ХТ у першій лінії терапії у пацієнтів із НДКРЛ незалежно від рівня експресії PD-L1. Так, пембролізумаб у поєднанні з ХТ підвищує ефективність лікування порівняно з терапією карбоплатином і пеметрекседом. На тлі комбінованого лікування частота об'єктивної відповіді становила 56,7% порівняно з 30,2% при застосуванні тільки стандартної ХТ (C.J. Langer, 2016). В іншому рандомізованому дослідженні II фази KEYNOTE-189, в яке були включені пацієнти незалежно від рівня експресії PD-L1, отримано хороші показники ЗВ та частоти загальної відповіді у групі пацієнтів, яка отримувала пембролізумаб у комбінації з ХТ. Використання інгібіторів імунних контрольних точок на ранніх стадіях захворювання як консолідація після променевої терапії перебуває у фазі вивчення, проте вже зараз показує обнадійливі результати.

Олена Олександрівна Кошик (CSD Health Care, м. Київ) у своїй доповіді «PD-L1 – предиктивний біомаркер при недрібноклітинному раку легені» зауважила, що у лікуванні раку легені відбулись істотні зміни, накопичено значний обсяг знань про механізми генетичних мутацій. Так, останнім часом з'явилися високоефективні таргетні препарати, які діють на певну мішень. Окрім цього, встановлено, що специфічні мутації асоційовані з певними гістологічними типами раку легені.

Як зазначила доповідач, гістологічний тип не є абсолютним предиктором відповіді на таргетну терапію. Тому вкрай важливим є проведення імуногістохімічних досліджень для класифікації пухлин у біопсійному та післяопераційному матеріалі. Слід акцентувати увагу на важливості молекулярних досліджень та впровадженні у клінічну практику молекулярних тестів для вибору тактики лікування раку легені на пізніх стадіях.

У зв'язку з тим, що пухлина втрачає специфічні мутації і, відповідно, ефективність таргетної терапії з часом знижується, актуальним є питання щодо застосування альтернативних методів лікування. Серед них провідне місце займає ІТ. Інгібування зв'язування PD-1 з PD-L1 на Т-клітинах призводить до активації Т-цитотоксичних лімфоцитів. Активовані лімфоцити інфільтрують пухлину, розпізнають пухлинні клітини та зв'язуються з ними. Зв'язування ефекторних Т-клітин вивільняє цитокіни, які індукують апоптоз у злоякісних клітинах. Причому відповідь на ІТ залежить від рівня експресії PD-L1.

Однак існують певні нюанси: результати дослідження можуть відрізнятися залежно від клона антитіла, а також є певний ризик псевдонегативного результату через пухлинну гетерогенність та наявні відмінності між архівними тканинами та результатами останньої біопсії. Згідно з результатами дослідження KEYNOTE-001, у групі пацієнтів із високим рівнем експресії PD-L1 частота відповіді становила 58,3%, тоді як у пацієнтів із низьким рівнем експресії PD-L1 – всього 10%. Це узгоджується з високим показником ЗВ. Згідно з даними KEYNOTE-001, 60% пацієнтів з експресією PD-L1 ≥50%, які отримували пембролізумаб, були живими протягом 2 років (Hui et al., 2017). Це також підтверджують результати дослідження KEYNOTE-010: у пацієнтів із НДКРЛ, пухлини яких експресують PD-L1 ≥50%, відзначено істотне збільшення медіани ЗВ у групі пембролізумабу (Herst et al., 2014).

Панельна дискусія (зліва направо: Я. Шпарик, О. Кошик, E. Dudnik та О. Ковальов)

Резюмуючи, О.О. Кошик наголосила, що аналіз для визначення рівня експресії PD-L1 включений у рекомендації Національної онкологічної мережі США з діагностики та лікування метастатичного НДКРЛ (NCCN, версія 3.2018) разом із молекулярним тестуванням на наявність мутацій *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*. Якщо у пацієнта рівень експресії PD-L1 ≥50%, а за результатами молекулярного тесту не виявлено мутацій або ці дані невідомі, рекомендовано у першій лінії терапії використовувати пембролізумаб.

У доповіді, присвяченій персоніфікованій імунотерапії НДКРЛ на основі індивідуальних предиктивних онкомаркерів, **професор О.О. Ковальов** підкреслив, що на сьогодні єдиним маркером, який дозволяє прогнозувати ефективність ІТ у пацієнтів із НДКРЛ, вважається високий рівень експресії PD-L1 у пухлинних клітинах. Однак результати проведених тестів можуть відрізнятися залежно від аналізатора. Крім цього, можуть бути отримані помилкові результати аналізу експресії PD-L1 за відсутності імунної інфільтрації. 40-50% хворих із позитивним PD-L1-статусом можуть не відповідати на терапію.

Одним із перспективних біомаркерів для прогнозування відповіді на ІТ є мутаційне навантаження пухлини. В одних пацієнтів вищий рівень мутаційного навантаження дозволяє розпізнавати клітини імунною системою і, отже, сприяє більш сильній імунній відповіді, тоді як в інших, навпаки, може бути пов'язаний із незадовільною відповіддю на анти-PD-L1-терапію. Отже, визначення мутаційного навантаження пухлини, метаболомних, мікробіомних і геномних порушень, які відповідають за протипухлинний імунітет, а також інших імунних біомаркерів має бути предметом подальших досліджень.

Завідувач відділення пухлин органів грудної порожнини НІР, кандидат медичних наук Юрій Миколайович Кондрацький (м. Київ) розглянув алгоритм лікування раку легені відповідно до світових стандартів. Доповідач наголосив, що протягом останніх десятиліть спостерігається значний прогрес у лікуванні НДКРЛ пізніх стадій. Одним із переломних кроків у цьому напрямі було створення імунотерапевтичних препаратів. Спрямоване інгібування PD-L1 дозволяє запобігти зв'язуванню протеїну PD-L1 з PD-1 і B7.1 на поверхні Т-лімфоцитів. Така речовина, як атезолізумаб, активує Т-лімфоцити, відновлюючи їх здатність ефективно виявляти та атакувати пухлинні клітини. Це забезпечує збільшення медіани ЗВ до 13,8 міс незалежно від рівня експресії PD-L1 (Bariesi et al., 2016). На сьогодні ІТ атезолізумабом включена у рекомендації NCCN (версія 5.2017) при плоскоклітинному і неплоскоклітинному НДКРЛ у раніше не лікованих пацієнтів.

Завідувач відділення пухлин легенів та середостіння НІР, кандидат медичних наук Богдан Онуфрійович Борисюк, який присвятив свою доповідь бронхопластичним операціям у хірургічному лікуванні раку легені, наголосив, що одним із пріоритетних напрямів сучасної онкохірургії є розробка та подальше вдосконалення органозберігаючих операцій. Такі оперативні втручання завдяки їх онкологічній адекватності та функціональності є не менш важливою складовою комплексного лікування злоякісних пухлин.

Важливим є виконання R0-резекції, яка передбачає чистий край резекції та формування анастомозу бронху або судини (підтверджені мікроскопічно), проведення системної або системно-вузлової лімфодисекції (не менше 6 вузлових зон, 3 із них – середостіння), відсутність екстракапсулярного поширення пухлини у вузлах, видалених окремо, а також відсутність ознак пухлинного ураження найбільш дистального лімфатичного вузла із середостіння.

У зв'язку з цим лобектомія з резекцією бронху та/або судин легені, інших магістральних судин стала прийнятною альтернативою пневмонектомії. Такі оперативні втручання можна розглядати як компромісне рішення у тому випадку, коли пацієнту не можна виконати пневмонектомію через низькі показники зовнішнього дихання, легеневу гіпертензію. Серед інших показань до проведення лобектомії – злоякісні пухлини легені з поширенням на магістральні легеневі або позалегеневі судини, карциноїдні, низькоагресивні злоякісні або доброякісні пухлини дихальних шляхів та посттравматичні стриктури дихальних шляхів. За даними G. Maurizi та співавт., реконструктивні операції як альтернативний метод лікування центрального раку легень показали навіть кращі результати порівняно з пневмонектомією, а відсоток післяопераційних ускладнень не перевищував показник після проведення класичних оперативних втручань (G. Maurizi et al., 2016).

Сергій Петрович Шевня (Подільський регіональний центр онкології, м. Вінниця) у своїй доповіді представив результати аналізу терапевтичного лікування пацієнтів із раком легені у ПРЦО. Так, за період з 2013 по 2017 р. 80% випадків раку легені – це НДКРЛ, у більшості випадків (70%) рак легені діагностують на пізній стадії. Основною метою системної терапії при НДКЛР IV стадії є покращення якості життя пацієнта.

За період з 2015 по 2017 р. у 67 пацієнтів, які отримали лікування у ПРЦО у рамках клінічних досліджень, медіана виживаності становить 16 міс, у 87 пацієнтів, яким проведено лікування у ПРЦО, медіана виживаності – 13 міс. Доповідач наголосив, що участь онкологічних пацієнтів у клінічних дослідженнях є пріоритетною і має багато переваг, найбільш вагомі з яких – отримання інноваційних препаратів, які подовжують життя хворого, та обстеження та лікування відповідно до світових стандартів.

Конференція стала платформою для обміну прогресивним досвідом та найбільш актуальною інформацією стосовно лікування пухлин грудної порожнини. Ця тема викликала неабиякий інтерес аудиторії, про що свідчила активна дискусія. Учасники заходу зауважили високий організаційний рівень його проведення. Формат науково-практичної конференції дає можливість визначити пріоритетні напрями розвитку торакальної онкології та сприяє впровадженню у клінічну практику сучасних наукових досягнень.

Підготувала ***Катерина Марушко***

Фокус на актуальну проблему – онкохірургія гепатопанкреатобіліарної зони

У м. Києві 24-25 травня цього року відбулася перша міжнародна науково-практична конференція, присвячена хірургії гепатопанкреатобіліарної зони. За ініціативи Національного інституту раку (НІР) щороку проводиться конференція, присвячена хірургічному лікуванню пухлин шлунково-кишкового тракту. Цього року вирішено виокремити тематику гепатопанкреатобіліарної хірургії, що продиктовано великою зацікавленістю спеціалістів цією проблемою. Захід об'єднав провідних науковців і лікарів-практиків у галузі онкології та хірургії з України, США, Італії, Німеччини та Швеції. Вони поділилися результатами новаторських досліджень і найкращими практичними здобутками у лікуванні пацієнтів із місцевими та місцевопоширеними пухлинами печінки, підшлункової залози та заочеревинного простору.

Конференцію відкрив **заступник міністра охорони здоров'я України Олександр Лінчевський**. Він відзначив важливість проведення науково-практичних заходів, що необхідно для постійного професійного вдосконалення лікарів. Згідно з Постановою Уряду від березня цього року «Про безперервний професійний розвиток», передбачено право лікарів на підвищення своєї кваліфікації в будь-якому закладі післядипломної освіти і врахування навчальних кредитів, отриманих за кордоном. О. Лінчевський наголосив на тому, що нині кожен лікар має право використовувати зарубіжні, зокрема європейські, протоколи у своїй практиці. Яскравим прикладом цього є визнання МОЗ України протоколів Національної онкологічної мережі США (NCCN).

Протягом першого дня учасники конференції прослухали доповіді провідних фахівців у галузі онкохірургії. З простого на перший погляд запитання «яким чином лікар приймає рішення?» почав свою доповідь «Прийняття рішень в онкології: чи знаємо ми як це відбувається?» **асистент відділення хірургічної онкології Mercy Medical Center Вадим Гущін (м. Балтимор, США)**. Доповідач навів типи прийняття рішень (рефлекторний, на підставі досвіду, евристичний) та основні фактори, що на це впливають. Серед них найвагомішими є загальнофізіологічні: час доби, втомлюваність, голод, емоції, а також когнітивні фактори. Спікер провів цікаву паралель між запровадженим у 1950-х роках поняттям shot clock у баскетболі та прийняттям рішення лікарем. З уведенням поняття shot clock, що передбачає необхідність потрапляння гравця м'ячем у кошик за 24 с, кількість помилок у грі зменшилася на 60%. У прийнятті лікарем рішення це значення обернено пропорційне: чим менше часу відведено на ухвалення рішення, тим більша вірогідність помилкового рішення. Таким чином, стратегія запобігання помилкам полягає у прийнятті рішень заздалегідь, виділенні часу на перерви в роботі, перенесенні ухвалення рішення на ранок, розробленні та використанні чек-листів, використанні настанов, тренінгів стандартних ситуацій. Останнім за переліком (але не за значенням) пунктом є прохання про допомогу колег у вирішенні складної проблеми.

Секцію захворювань підшлункової залози розпочав своєю доповіддю «Нейроендокринні пухлини: діагностика та сучасні методи лікування» **провідний науковий співробітник НІР, доктор медичних наук Костянтин Володимирович Копчак (м. Київ, Україна)**. Доповідач відзначив, що нейроендокринні пухлини (НЕП) погано вивчені з погляду їх біології, але діагностуються дедалі частіше. Зокрема, захворюваність НЕП підшлункової залози (ПЗ) становить 0,18-0,52 на 100 тис. населення за рік. НЕП ПЗ класифікують залежно від ступеня мітотичної активності та індексу Ki-67. Досі немає консенсусу щодо класифікації TNM щодо функціонуючих НЕП ПЗ між Американським об'єднаним комітетом з вивчення раку (AJCC) та Асоціацією з діагностики та лікування нейроендокринних пухлин (ENETS). Серед функціонуючих НЕП ПЗ найчастіше виявляють інсуліному, глюкагоному та гастриному. AJCC, ENETS та іншими європейськими й американськими організаціями розроблено кілька гайдлайнів з лікування пацієнтів з цими новоутвореннями. Усі функціонуючі НЕП ПЗ підлягають хірургічному видаленню. Особливий інтерес становлять вроджені нефункціонуючі НЕП ПЗ, що є частиною МЕН 1. Такі пухлини видаляють у разі їх розмірів більше 2 см та швидкого росту (>0,5 см на рік), а також за наявності метастазів. Тривалий час існувала думка, що нефункціонуючі НЕП ПЗ підлягають спостереженню. Дійсно, випадково виявлена нефункціонуюча НЕП ПЗ розміром ≤2 см підлягає спостереженню протягом року з інтервалами 3 міс, далі – через кожні 6 міс протягом 3 років. Однак останні дослідження свідчать про високу схильність нефункціонуючих НЕП ПЗ до малігнізації. При нефункціонуючих НЕП ПЗ розміром >2 см показана анатомічна резекція з лімфодисекцією. У разі НЕП ПЗ виконують панкреатодуоденальну резекцію (ПДР), дистальну резекцію підшлункової залози зі збереженням селезінки або без нього, енуклеацію пухлини. Протипоказанням до енуклеації пухлини є її локалізація ближче ніж 3 мм до головної панкреатичної протоки. Локальні резекції показані при малих нефункціонуючих НЕП ПЗ та інсуліномах.

Доповідач висвітлив також роль хірургічного втручання у разі нерезектабельних метастатичних НЕП ПЗ. Так, резекція показана за наявності метастазів, якщо вони є потенційно резектабельними та пацієнт може перенести втручання. При функціонуючих нерезектабельних НЕП ПЗ циторедукція показана у разі можливості видалення 90% пухлинної тканини. Оперативне втручання не показане при дисемінованому метастатичному ураженні. Після резекції новоутворення хворий має перебувати під спостереженням лікаря протягом 10 років, частота оглядів – через 6-12 міс.

Серед методів лікування НЕП ПЗ особливе місце посідає консервативна терапія. Першою лінією лікування є таргетна терапія, хіміотерапія є терапією вибору у разі неефективності таргетних препаратів.

Керівник відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Національного інституту хірургії та трансплантології (НІХТ) імені О.О. Шалімова, доктор медичних наук, професор Володимир Михайлович Копчак (м. Київ, Україна) продовжив секцію доповіддю «Тактика лікування місцевопоширених пухлин підшлункової залози». Він розповів, що в Україні, як і у світі, спостерігається зростання захворюваності на рак ПЗ (РПЗ). Це явище зумовлено як зростанням кількості випадків захворювання, так і досягненнями в галузі діагностики. За прогнозами, до 2020 р. частота первинного виявлення РПЗ підвищиться на 83%. При раку головки ПЗ, її проксимальної частини показане виконання ПДР у різних модифікаціях, при тотальному мультицентричному РПЗ та ураженні її дистальної частини – дистальної резекції ПЗ, а при тотальному ураженні залози – тотальна панкреатектомія (ТПЕ). З 2014 р. застосовуються стандарти Міжнародної групи з панкреатичної хірургії (ISGPS), що визначають обсяг та межі розширеної резекції ПЗ з додатковою резекцією уражених судин і прилеглих органів.

Доповідач представив досвід НІХТ імені О.О. Шалімова у виконанні радикальних оперативних втручань з приводу РПЗ у 618 пацієнтів за 2010-2017 рр. Розширені резекції було виконано у 142 із 618 хворих, у 64% з них –

Директор Національного інституту раку О.О. Колесник та К.В. Копчак

розширена ПДР, у 28% – розширена дистальна резекція ПЗ та у майже 8% – тотальна дуоденопанкреатектомія.

Доповідач висвітлив важливе питання тактики оперативного втручання при ураженнях магістральних судин при РПЗ. Нині ураження венозних судин не є протипоказанням до проведення розширених оперативних втручань. Винятком є лише випадки, коли пухлинний процес поширюється вниз до конфлюенсу верхньої брижової вени. Із 142 прооперованих венозні резекції виконані у 91 хворого, з них у 53 – крайові резекції венозних судин і у 38 – циркулярні резекції (34 з анастомозом кінець до кінця, 3 – з аутовенозним графтом і 1 – з використанням синтетичного протеза). На сьогодні ураження пухлиною верхньої брижової артерії свідчить про неоперабельність процесу. З цих міркувань при ПДР першим етапом виділяють верхню брижову артерію для оцінювання її стану, використовуючи задній доступ, запропонований Pessaux. Ураження черевного стовбура аорти не є протипоказанням до проведення розширеної резекції. У таких випад-

Зустріч та реєстрація учасників конференції

ках виконують оперативне втручання за Appleby, при якому повністю перев'язують черевний стовбур і загальну печінкову артерію. Кровопостачання печінки після виконання оперативного втручання здійснюється через гастродуоденальну артерію, тому умовою до проведення такого типу втручання є інтактність останньої. Загалом артеріальні резекції виконані у 14 хворих (у 5 – загальної печінкової артерії, у 9 – правої печінкової артерії, в тому числі 5 за Appleby).

Щодо питання про обсяг лімфодисекції, то в НІХТ її виконують за стандартами ISGPS. При аденокарциномі головки ПЗ проводять ПДР із видаленням 5, 6, 8a, 12b, 12c, 13a, 13b, 14, 17a, 17b груп лімфатичних вузлів. При аденокарциномі лівого анатомічного сегмента ПЗ видаляють 9, 10, 11, 18 групи лімфатичних вузлів. Радикальну антеградну модулярну панкреатоспленектомію (RAMPS) виконано у 33 пацієнтів, у тому числі у 14 – задню RAMPS. Проведено порівняльний аналіз між групами хворих, яким було виконано розширені та стандартні резекції ПЗ. За результатами проведеного аналізу досто-

вірної різниці частоти післяопераційних ускладнень і рівня летальності між групами не виявлено. Медіана виживаності та 5-річна виживаність були недостовірно нижчими після розширеної резекції ПЗ.

Старший науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова, (м. Київ, Україна) представила доповідь «Персоналізація лікування – основа парадигми терапії метастатичного колоректального раку». Резектабельні форми метастатичного колоректального раку (мКРР) виявляють у 10% пацієнтів, потенційно резектабельні пухлини мають 20-30% пацієнтів, а потенційно нерезектабельні пухлини – 60-70% хворих.

Тактика лікування потенційно резектабельних форм захворювання полягає в максимально активній конверсійній першій лінії терапії з метою максимального зменшення пухлини. У таких випадках використовують триплети (наприклад, FOLFIRI) або дуплети в комбінації з таргетними моноклональними антитілами. Досягнення курабельності після зменшення об'єму пухлини за допомогою індукційної терапії, використання можливостей вторинної хірургії – єдині методи потенціювання довготривалої виживаності. Враховуючи те, що більше половини пацієнтів мають нерезектабельні форми мКРР, збільшення загальної виживаності (ЗВ) є основною метою лікування. За останні 30 років досягнення в лікуванні пацієнтів з мКРР сприяли значному зростанню ЗВ. Якщо раніше вона становила 12 міс, то сьогодні перевищує 30 міс. Така тенденція стала можливою завдяки впровадженню у практику нових протипухлинних агентів, зокрема таргетних, а розуміння біології пухлини стало основою для розроблення нових методів лікування.

Велика кількість варіантів лікування зумовлює труднощі в прийнятті рішення про вибір відповідної терапії. Оптимальне використання доступних варіантів терапії для лікування нерезектабельного мКРР має ґрунтуватися на доказах і бути персоналізованим. Необхідно враховувати дані, що підтверджують гетерогенність пухлини, *KRAS* WT, мутацію *RAS*, негативні предиктори ефективності та локалізацію пухлини. У прийнятті рішення про лікування необхідно керуватися клінічними (вік, ЗВ, супутні захворювання, розташування пухлини, симптоми та потенціал для лікування) та молекулярними маркерами (гістологічна характеристика пухлини, рівні CEA, *KRAS, NRAS, BRAF,* MSI/MMR).

Локалізація пухлини у товстій кишці є як предикативним, так і прогностичним фактором. Так, правобічні пухлини товстої кишки частіше розвиваються у пацієнток літнього віку, частіше мають мікросателітну нестабільність, мутацію *KRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* та характеризуються гіршим прогнозом, ніж лівобічні пухлини. Пухлини товстої кишки, розташовані ліворуч, формуються в пацієнтів більш молодого віку, є переважно *RAS* «дикого типу», HER2-позитивними, характеризуються високим рівнем AREG, EREG та більш сприятливим прогнозом. Необхідно також пам'ятати, що сигнальні шляхи та їх мутація відіграють важливу роль у виборі варіанта лікування хворих на мКРР. За даними клінічних досліджень III фази, основою першої лінії терапії є таргетні препарати.

Завідувач кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олексій Іванович Дронов (м. Київ, Україна) представив доповідь «Тотальна панкреатектомія в онкології». Професор відзначив, що техніці ТПЕ понад 100 років. В Україні з 1976 по 1985 р. ТПЕ виконували лише тричі, летальність становила 33,3%. Згодом, до 2003 р., це оперативне втручання в нашій країні не проводили взагалі. Нині рання післяопераційна летальність становить 5,5%, а 5-річна виживаність хворих після ТПЕ – 13%. Основними показаннями до проведення ТПЕ є аденокарциноми ПЗ, зокрема протокові аденокарциноми, НЕП та рідкісні випадки метастатичного ураження ПЗ.

Доповідач розповів про досвід клініки у проведенні таких операцій, набутий у 2003-2011 рр. Так, ТПЕ була виконана 39 хворим. Серед найвагоміших факторів, що значно погіршували передопераційний стан пацієнтів, було відзначено механічну жовтяницю та рефрактерний больовий синдром. Хворі були розподілені на групи:

Увага аудиторії прикута до виступу доповідачів

за хірургічними показаннями (планові ТПЕ – 87,2% та ургентні – 12,8%) та обсягом втручання (стандартні – 51,3% і комбіновані – 48,7%). Особливістю лімфодисекції при ТПЕ є виділення ПЗ від мезентеріальних судин без транссекції перешийка після проведення прийому Cattel-Braasch. При цьому досягається повна мобілізація портомезентеріального сегмента. Цей прийом також дозволяє повністю адаптувати край портальної вени та відмовитися від використання венозного графта чи протеза. Загальна летальність становила 17,9% (серед хворих, прооперованих у плановому порядку, – 5,9%), післяопераційні ускладнення зареєстровано у 46,1%. Медіана виживаності становила 18 міс, 3-річна виживаність – 35,3%, 5-річна виживаність – 11,8%. Основним післяопераційним ускладненням є постпанкреатектомічний синдром, що проявляється екзокринною недостатністю, стеатогепатитом, остеопорозом та панкреатогенним діабетом. У разі R2 резекції ПЗ та неможливості виконання ТПЕ у клініці проводиться кріодеструкція ПЗ з подальшим КТ-моніторингом протягом 6-8 міс. Доповідач підкреслив, що ТПЕ, незважаючи на високу частоту розвитку післяопераційних ускладнень, є виправданим втручанням.

Про сучасні підходи до анестезіологічного забезпечення в гепатопанкреатобіліарній хірургії розповів **завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії НІР, доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісний (м. Київ, Україна)**. Спікер відзначив, що всі підходи до анестезіологічного забезпечення в онкохірургії, зокрема печінки та ПЗ, зводяться до виконання протоколу ERAS. При дотриманні більше 70% протоколу ризик 5-річної канцерспецифічної смертності у хворих нижчий на 42%, ніж у пацієнтів, у яких виконували менше 70% протоколу. Серед компонентів ERAS, що достовірно скорочують тривалість лікування, можна назвати відсутність назогастрального зонда, ранню мобілізацію та оральне харчування, ранню відміну внутрішньовенних інфузій, епідуральну анестезію, раннє видалення уретрального катетера та безопіоїдну аналгезію.

Особливу увагу доповідач звернув на роль епідуральної анестезії та місцевих анестетиків. Епідуральна анестезія знижує частоту нозокоміальних пневмоній, печінкової, ниркової недостатності, рівень 7- і 30-денної смертності. Слід її розпочинати до оперативного втручання. Епідуральна анестезія не може значно впливати на рецидив захворювання, але може уповільнювати його прогресування (ефект залежить від типу пухлини). Введення місцевих анестетиків у низьких концентраціях, окрім анестезивної дії, забезпечує протизапальну, антитромботичну та антиаритмічну дію, знижує проникність судин та запобігає виникненню респіраторного дистрес-синдрому дорослих. Місцеві анестетики позитивно впливають на перистальтику кишечнику, а їх протизапальна дія триває упродовж 36 год після завершення введення. Деякі місцеві анестетики *in vitro* гальмують ріст злоякісних клітин у хворих з аденокарциномою сигмоподібної кишки, чинять антипроліферативний або цитотоксичний ефект на пухлинні клітини та підвищують цитотоксичність

Учасники конференції

NK-клітин проти двох різних типів лейкозу. При використанні місцевих анестетиків у гепатобіліарній хірургії слід враховувати, що у хворих після резекції печінки знижується печінковий кліренс, тому їм протипоказане введення закису азоту та гепатотоксичних анестетиків.

Лікар НІР Наталія Чорна (м. Київ, Україна) у доповіді «Паренхімозберігаючі резекції підшлункової залози» зробила акцент на перевагах таких втручань з погляду впливу на перебіг післяопераційного періоду та якість життя хворих. Виконання паренхімозберігаючої резекції ПЗ (ПЗРПЗ) можливе за наявності доброякісного новоутворення або високодиференційованих злоякісних пухлин без залучення головної протоки. Не варто забувати про можливість метастатичного ураження ПЗ при нирковоклітинній карциномі, недрібноклітинному раку легені та меланомі. Тому перед виконанням такого втручання необхідно чітко верифікувати діагноз і поширеність процесу. З цією метою пацієнту необхідно провести комп'ютерну томографію (КТ) щонайменше 3 зон: грудної, черевної порожнин та порожнини малого таза, магнітно-резонансну томографію (МРТ) або МРТ з холангіопанкреатографією (МРХПГ). МРХПГ характеризується 100% чутливістю, 90% специфічністю та 93% точністю, що дає змогу точно визначити поширеність ураження.

Учасники конференції поставили спікерам велику кількість запитань

До ПЗРПЗ належать: енуклеація пухлини ПЗ, центральна панкреатектомія, субтотальна резекція головки ПЗ або її резекція зі збереженням дванадцятипалої кишки. Ці оперативні втручання мають низку переваг, зокрема скорочення тривалості виконання втручання, госпіталізації та збереження функціонуючої паренхіми ПЗ. Лікар представила позитивний досвід НІР у виконанні ПЗРПЗ, проілюструвавши його клінічними випадками.

Доповідач також порушила питання щодо ПЗРПЗ при НЕП ПЗ, оскільки з цієї тематики існує багато дискутабельних консенсусів і публікацій. Так, ENETS не надає переваги якомусь із втручань при НЕП ПЗ, але визнає, що ПЗРПЗ мають переваги за технічної можливості їх виконання. Енуклеація пухлини ПЗ можлива у разі її достатньої віддаленості від головної панкреатичної протоки та високого ступеня диференціації. Оскільки 6% нефункціонуючих НЕП ПЗ зазнають малігнізації, це зумовлює вибір саме хірургічного лікування, а не спостереження.

Секцію з хірургії печінки відкрив **старший науковий співробітник НІР, кандидат медичних наук Антон Анатолійович Бурлака (м. Київ, Україна)**, представивши доповідь «Хірургія печінки при її ураженні колоректальним раком та іншими злоякісними новоутвореннями». 20% хворих на колоректальний рак (КРР) мають синхронні метастази в печінці. Синхронні метастази, на відміну від метахронних, мають гірший прогноз для життя, що підтверджують дані багатьох досліджень. Виявити метастатичне ураження печінки можна за допомогою спіральної КТ, МРТ, що рутинно використовуються у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Проведення позитронно-емісійної КТ обґрунтоване необхідністю виключити позапечінкові метастази, локальний рецидив або прогресування. Цей метод застосовують за наявності множинних метастазів або їх великих

Продовження на стор. 18.

Фокус на актуальну проблему – онкохірургія гепатопанкреатобіліарної зони

Продовження. Початок на стор. 16.

Аудиторія конференції

розмірів та у разі складної резекції печінки. Інтраопераційне ультразвукове дослідження печінки (УЗД) дає змогу діагностувати «зниклі» метастатичні вогнища та безпечно провести паренхімозберігаючі резекції печінки.

Що стосується резекції правої частки печінки, то паренхімозберігаюча резекція за технічної можливості її виконання має бути стандартом лікування. Такий підхід має на меті зберегти адекватну функцію органа та запобігти тяжким післяопераційним ускладненням. Поширена резекція печінки передбачає видалення більше 3 сегментів. Зі збільшенням кількості резектованих сегментів зростає післяопераційна летальність. Цей тип резекції зумовлює активацію молекулярних механізмів прогресування захворювання.

У 1908 р. J.H. Pringle описав методику тимчасового припинення артеріального кровопостачання печінки, яку використовують і досі. Раніше вважалося, що тривалість процедури за Pringle має становити не більше 30 хв, але з 1980-1990 рр. рівень безпечної ішемії було змінено на 60-90 хв. Тривала ішемія становить небезпеку через розвиток реперфузійного синдрому та активацію неоангіогенезу. З приводу цього питання продовжуються дослідження. Методика ALLPS (розділення печінки та перев'язування правої гілки ворітної вени для етапної резекції печінки), на відміну від інших методик, що ініціюють гіпертрофію печінки, призводить до більш швидкої та об'ємної гіпертрофії (до 80% за 2 міс), але асоціюється з вищими показниками прогресування захворювання (15% та більше). Методика венозної депривації є новою, швидкість гіпертрофії при цьому становить 14 днів з ефектом 90%, але показники прогресування невідомі. Що стосується неоад'ювантної хіміотерапії, то раннє (через 8 тижнів) зменшення найбільшого діаметра метастазу на 20% є незалежним фактором покращення виживаності. Запроваджено нові критерії оцінювання метастазів печінки – консенсус гістопатологічного росту, що включає п'ять підтипів, кожен з яких має свій прогноз. Ступінь чистоти країв резекції корелює із загальною виживаністю, мінімальним відступом від країв пухлини на сьогодні вважається 1 мм (R1). Застосування комбінації системної терапії та таргетних препаратів у поєднанні з агресивним локальним контролем сприяє покращенню виживаності пацієнтів і усуненню потреби у додаткових курсах токсичної системної хіміотерапії.

Професор Міланського університету Guido Torzilli (Італія) представив доповідь, присвячену УЗД-орієнтованій резекції печінки. Патологія жодного з органів не викликає такої кількості дискусій з приводу резектабельності, як патологія печінки. Особливості будови печінки зумовлюють не лише труднощі у виконанні її резекції. Сьогодні хірург має реальну можливість перейти від вертикальної дисекції печінки до будь-якого типу резекції завдяки використанню інтраопераційного УЗД. Проте існують два основні обмеження стосовно резектабельності печінки: краї резекції та венозний відтік. Краї резекції в 1 мм з погляду хірургії сумнівні. За даними опитування 256 хірургів з 52 країн, половина фахівців у кінцевому результаті досягає R1. Так, у низці публікацій вказується на гірший прогноз при використанні R1 порівняно з R0, проте наявні публікації, що майже ототожнюють обидва підходи. Можна припустити, що є два типи R1: R1 в паренхімі та R1 при контакті пухлини з судиною. Ці два типи можна розглядати з різних позицій. Великі судини є межею між двома автономними частинами печінки. При видаленні пухлини, що має контакт із великою судиною з одного боку, не може бути пухлинних клітин з іншого боку. Таке розташування пухлини визначає можливість проведення непоширеної резекції печінки. Така тактика забезпечує низьку частоту рецидивів; 5-річна виживаність хворих при R0 та васкулярному R1 не відрізняється, тоді як R1 у паренхімі мають набагато гірші результати порівняно з R0. Можна виконувати резекцію S7 печінки між печінковою та портальною веною. При інвазії пухлини в печінкову вену можна обернути анатомію органа на свою користь. Окрім особливостей анатомії, у більшості пацієнтів з інвазією пухлини в печінкову вену розвивається колатеральний кровообіг, такі венозні шунти можна визначити за допомогою інтраопераційного УЗД та комп'ютерного моделювання. Таким чином можна конвертувати гепатектомію в паренхімозберігаючу резекцію печінки. Подібні втручання можна виконувати в різних комбінаціях. Двоетапна резекція печінки, на думку доповідача, є сумнівною. Порівняльний аналіз показав, що результати одностадійної резекції за показниками виживаності без прогресування та ЗВ є кращими.

Заступник директора НІР, доктор медичних наук Андрій Володимирович Лукашенко (м. Київ, Україна) на початку доповіді «Лапароскопічна резекція печінки» звернув увагу на те, що в Україні всього кілька центрів, зокрема і НІР, виконують лапароскопічну резекцію печінки (ЛРП) з приводу метастазів КРР. НІР накопичує досвід проведення ЛРП з 2014 р., а результати цих оперативних втручань у деяких аспектах є кращими, ніж відкритих операцій. У спостереженнях було зафіксовано збільшення ЗВ пацієнтів з метастазами КРР в печінці, яким була виконана ЛРП. Насамперед такі показники пояснюються меншою операційною травмою та меншою кількістю післяопераційних ускладнень. За допомогою лапароскопії можлива візуалізація сегментів печінки (7, 8), візуалізація у випадках інвазії діафрагми, зокрема й у разі ураження діафрагми, без додаткового проведення торакотомії. Межі резекції печінки при лапароскопічній операції визначаються з використанням інтраопераційного УЗД, за допомогою якого можна візуалізувати вогнища розміром до 2 мм. Різниця між відкритою операцією та ЛРП полягає також у часі виконання оперативного втручання і тривалості госпіталізації, які є меншими при ЛРП. При досягненні оптимального ступеня чистоти країв резекції результати анатомічних та неанатомічних резекцій печінки не відрізняються. Значною перевагою ЛРП є також те, що після оперативного втручання у хворих швидше проходить період відновлення та вони раніше отримують хіміотерапію, що значно покращує результати лікування.

Про аспекти хірургічного лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), а саме ГЦК з пухлинним тромбозом ворітної вени, розповів **керівник відділу трансплантації та хірургії печінки НІХТ імені О.О. Шалімова, доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Котенко (м. Київ, Україна)**. Щорічно у світі реєструють 500 тис. смертей внаслідок ГЦК. ГЦК є п'ятим за поширеністю онкологічним захворюванням, воно розвивається переважно в осіб молодого або середнього віку. Ефективність хірургічних методів лікування при ГЦК залишається низькою. Пухлинний тромбоз ворітної вени виявляють у 10-34% випадків ГЦК, він різко погіршує перебіг захворювання та є протипоказанням до оперативного лікування і трансартеріальної хіміоемболізації. Медіана виживаності таких хворих становить 2-3 міс. Тактику лікування пацієнта з ГЦК обирають з урахуванням Барселонської класифікації раку печінки (BCLC), згідно з якою при пухлинному тромбозі ворітної вени показана симптоматична терапія.

Доповідач представив досвід лікування пацієнтів із ГЦК і пухлинним тромбозом ворітної вени, накопичений у НІХТ імені О.О. Шалімова, а також результати дослідження ефективності різних методів лікування ГЦК. Хворих залежно від поширення тромбозу за шкалою Yerdel – Shi було розподілено на 3 групи: пацієнти з ураженням типу 1 склали групу порівняння (n=123), в основну групу включені хворі (n=31) з ураженням типу 1 і 2, а у групу нерезектабельних хворих (n=18) – пацієнти з ураженням типу 4. 22,6% учасників основної групи довелося виконати симультанну гепатикоєюностомію, в групі порівняння такої необхідності не було. Симультанну резекцію нижньої порожнистої вени проведено у 22,6% пацієнтів основної групи та у 3% – групи порівняння. У 31 пацієнта було виконано резекцію ворітної вени та її пластику. Статистично значущої різниці інтраопераційних показників (час операції, інтраопераційні ускладнення, необхідність гемотрансфузії) в основній групі та групі порівняння не виявлено. Вища стадія захворювання визначена в основній групі, статистичної різниці між ступенем диференціації не виявлено. У 100% випадків виявлено інфільтрацію стінки ворітної вени клітинами ГЦК з тромбу, в 58,1% випадків – кластери клітин ГЦК на відстані 1 мм від краю тромбу. Це свідчить, що тромбектомія при пухлинному тромбозі ворітної вени є недоцільною. Тромбектомія показана при поширенні тромбу у внутрішньопечінкові гілки портальної вени. Частота ускладнень і смертність були значно вищі в основній групі. 5-річна виживаність в основній групі становила 26,4%, в групі порівняння – 35,91%, в групі нерезектабельних хворих – 0%. На підставі представлених даних можна зробити висновок, що резекція конфлюенсу і стовбура ворітної вени є оптимальним методом відновлення прохідності портального тракту. Комбіноване оперативне втручання при ГЦК, ускладненій пухлинним тромбозом ворітної вени, супроводжується більшою порівняно зі стандартними оперативними втручаннями, однак прийнятною частотою ускладнень і смертності. Віддалені загальна та безрецидивна виживаність значно вищі після комбінованого оперативного лікування, ніж після консервативної терапії.

У НІР проблемою хірургічного лікування пацієнтів з місцевопоширеними пухлинами заочеревинного простору та малого таза з інвазією в магістральні судини займаються з 2010 р. Досвідом та основними положеннями онковаскулярної хірургії поділився **завідувач відділення печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії НІР, кандидат медичних наук Олег Валентинович Васильєв (м. Київ, Україна)**. Онковаскулярна хірургія – це хірургічна процедура, що передбачає послідовність і взаємоузгодженість дій операційної бригади за правилом «3 Р»: радикальність, реконструкція, реперфузія та її наслідки. Хірург у прийнятті рішення має обирати ту золоту середину, що буде безпечною та доцільною для хворого. Однією

Активне обговорення продовжувалося і в перервах секційних засідань

з важливих складових хірургічного лікування місцевопоширених пухлин заочеревинного простору та малого таза з інвазією в магістральні судини є вибір доступу. При таких оперативних втручаннях майже не використовують серединну лапаротомію, застосовують, зокрема, Т-подібний доступ, доступ з пересіченням пахвинної зв'язки, з оголенням стегнового каналу. Визначення R-статусу здійснюють до операції з зазначенням меж резекції за допомогою КТ; метою є досягнення R0-статусу. З 2010 по 2017 р. у НІР виконано операції 82 хворим, резектовано 97 судин (65 вен, 32 артерії). Пацієнти прооперовані з приводу позаорганних пухлин черевної порожнини та малого таза, первинних і рецидивуючих пухлин урогенітальної системи, КРР, метастазів меланоми, пухлин тонкої кишки, ятрогенних уражень, післяопераційних ускладнень. Варіант реконструкції вени залежав від протяжності дефекту. При дефектах до 2 см мобілізації судини по периферії та з центральних кінців було достатньо для формування анастомозу кінець до кінця без натягу. При дефекті до 4 см знадобилося протезування сегментом лівої ниркової вени, понад 4 см – використання графта. При резекції артерій використання синтетичних судинних протезів значно обмежене у зв'язку з наявністю системи зовнішньої та внутрішньої поздовжніх артерій і виконанням іпси- та контралатерального шунтування. У 22,5% з 82 прооперованих хворих виявлено ранні післяопераційні ускладнення, у 6,4% – пізні операційні ускладнення, летальність становила 9,6% (3 хворих). Усі 3 хворих померли внаслідок арозивної кровотечі.

Онковаскулярна хірургія застосовується все частіше та не ускладнює перебіг післяопераційного періоду, судинна резекція не має заважати досягненню R0-статусу, що є основним фактором продовження тривалості життя пацієнта.

Старший науковий співробітник НІР, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський (м. Київ, Україна) розповів про роль уролога в хірургічному лікуванні місцевопоширених пухлин черевної порожнини та малого таза. Враховуючи близьке розташування анатомічних структур, найчастіше допомоги уролога потребують при гінекологічних оперативних втручаннях. Однак оперативні втручання з приводу КРР також часто супроводжуються ятрогенними ураженнями сечоводів (СВ) і сечового міхура (СМ), саме захворювання може призвести до інвазії в ці органи. На етапах діагностики істинну інвазію СВ та СМ діагностують урай рідко. Такий стан виявляють здебільшого інтраопераційно. З усіх ятрогеній

Презентація інновацій для лікарів-практиків

травму СВ фіксують найчастіше, а з запровадженням малоінвазивних технологій цей показник значно збільшився. Переважно (в 80% випадків) травмується тазова частина СВ, як правило, це електротравма внаслідок коагуляції. Інтраопераційно травму СВ діагностувати складніше за травму СМ, своєчасна діагностика травми є вирішальним фактором у лікуванні. Ушкодження СВ становить небезпеку через ризик його некрозу, що зрештою може призвести до нефректомії. Для виключення інтраопераційного ушкодження СМ проводять цистоскопію, чутливість методу становить 85%. Факторами, що безумовно корелюють з ризиком ушкодження СВ, є: резекція великих пухлин у порожнині малого таза, онкологічні захворювання, запальні процеси, лапароскопія, попередні оперативні втручання та променева терапія. За даними НІР, остання є причиною 58,8% ятрогенних уражень СВ.

Підходи до лікування ятрогенних уражень СВ залежать від проявів основного захворювання. Так, при прогресуванні захворювання слід обрати більш щадну терапію – стентування, нефростомію, тоді як при ремісії захворювання – відновне хірургічне лікування. Дослідження з приводу профілактичного стентування СВ не виявили статистично достовірної різниці частоти урологічних ускладнень. Європейська асоціація урологів (EAU) у рекомендаціях 2018 р. неоднозначно оцінює цей метод. З одного боку, дослідження свідчать про неефективність цього методу у профілактиці ятрогенного ураження, з іншого боку, стентування достовірно полегшує інтраопераційну ідентифікацію СВ. EAU рекомендує проводити стентування у випадках високого ризику ятрогенного ураження.

Нині у разі заочеревинних пухлин та залучення у процес нирки пріоритетним підходом є максимальне її збереження. У всіх пацієнтів перед операцією визначають функціональний об'єм нирки, що має становити не менше 60%. Функціональний об'єм нирки у НІР встановлюють за допомогою КТ за розробленою в інституті схемою NCIU. При залученні в пухлинний процес СМ виконують його резекцію. Щодо питання про деривацію сечі, то сьогодні найчастіше використовують деривацію сечі за Брікером.

Цікавим питанням залишається пластика СВ. Так, було проаналізовано результати кишкової пластики СВ у 175 хворих за 1973-2017 рр., при цьому у 28% пацієнтів було виконано двобічну кишкову пластику СВ. Лише у 16,9% пацієнтів зафіксовано незадовільний результат у вигляді погіршення уродинаміки та функції нирки, прогресування хронічної ниркової недостатності та рецидивної обструкції СВ.

Другий день конференції був не менш змістовним, оскільки було представлено клінічні випадки та в live-режимі продемонстровано оперативні втручання за тематикою конференції. Зокрема, у програму увійшли ПДР у виконанні **завідувача відділу хірургії підшлункової залози при відділенні хірургії (CLINTEC) Karolinskainstitute, професора Marco Del Chiaro (Швеція),** дистальна резекція ПЗ у виконанні **Олега Васильєва (м. Київ, Україна)**, УЗД-орієнтована резекція печінки, здійснена **професором Guido Torzilli (м. Мілан, Італія),** та ЛРП, яку успішно провів **доктор медичних наук Андрій Лукашенко**.

Учасники конференції поставили доповідачам велику кількість запитань, що свідчить про великий інтерес лікарської спільноти до онкохірургії гепатопанкреатобіліарної зони. Зауважимо, що подібні заходи в НІР проводяться досить часто, що дає можливість лікарям перейняти досвід кращих спеціалістів у цій галузі. Постійний професійний розвиток, обмін досвідом і модернізація технічної бази є запорукою розвитку онкохірургії в Україні.

Підготувала ***Анна Кальченко***

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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

БОЗУЛІФ:
поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ[1,2,3]

Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2й лінії терапії ХМЛ[1]:

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

Сприятливий профіль безпеки[2]

- Найбільш часте побічне явище - діарея[4]
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія[4]
- Можливе коригування дози для менеджменту побічних явищ

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; ВМВ – велика молекулярна відповідь; ПЦГВ – повна цитогенетична відповідь

БОЗУЛІФ (Bosulif®) - таблетки по 100 мг або по 500 мг. Кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 100мг бозутинібу; кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 500мг бозутинібу.

Коротка інструкція для медичного застосування. Покази до застосування. Бозуліф показаний для лікування дорослих з: вперше діагностованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі (показання затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показників молекулярної та цитогенетичної відповіді. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та підтвердження клінічної користі у довготривалому випробуванні, що наразі продовжується); хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. Таблетку слід проковтувати цілою, не розламуючи. Лікування препаратом Бозуліф продовжують до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, цю дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня. Вперше діагностований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі: рекомендована доза складає 400 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії: рекомендована доза складає 500 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. У клінічних дослідженнях за участі дорослих пацієнтів з Ph+ ХМЛ дозу препарату підвищували на 100 мг один раз на день, максимум до 600 мг один раз на день, у пацієнтів, у яких не досягалась або не підтримувалась гематологічна, цитогенетична або молекулярна відповідь, та у яких не спостерігалися побічні реакції ступеня тяжкості 3 або вище при застосуванні початкової рекомендованої дози. Для більш детальної інформації дивіться повну інструкцію. **Протипокази:** БОЗУЛІФ протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до препарату. Серед реакцій на застосування препарату БОЗУЛІФ спостерігали анафілаксію. У клінічних дослідженнях препарату БОЗУЛІФ у вигляді протиракової монотерапії анафілактичний шок був зафіксований у менше ніж 0,2% пацієнтів, які отримували лікування. **Побічна дія:** Були зафіксовані наступні серйозні побічні реакції: анафілактичний шок, мієлосупресія, шлунково-кишкова токсичність (діарея), затримка рідини, печінкова токсичність та висип. Побічні реакції (частота 10% або більше), що були зафіксовані у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у дослідженні застосування бозутинібу у дозі 400 мг: діарея, нудота, тромбоцитопенія, висип, підвищення АЛТ, АСТ, ліпази, біль у животі, анемія, головний біль, втома, блювання, гарячка, інфекції дихальних шляхів, нейтропенія, астенія, артралгія, зниження апетиту. Побічні реакції, що були зафіксовані у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії у непорівняльному дослідженні (частота 10% або більше): діарея, нудота, біль у животі, висип, тромбоцитопенія, втома, гарячка, блювання, анемія, кашель, головний біль, підвищення АЛТ, АСТ, нейтропенія, артралгія, набряк, інфекції дихальних шляхів, зниження апетиту, біль у спині, назофарингіт, астенія, плевральний випіт, задишка, свербіж, запаморочення, лейкопенія, підвищення рівню креатиніну у в крові, грип, біль у грудях. Діти. Безпеку та ефективність застосування препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів віком менше 18 років не встановлено. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Враховуючи результати дослідження на тваринах та механізм дії препарат БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду. Інформація щодо наявності бозутинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, впливу на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, чи на вироблення молока, відсутня. Проте відомо, що бозутиніб наявний у молоці лактуючих самиць щурів. Враховуючи можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, грудне вигодовування не рекомендоване під час лікування препаратом Бозуліф, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози. **Особливості застосування:** Під час застосування препарату БОЗУЛІФ у хворих спостерігається діарея, нудота, блювання та біль у животі. Спостереження стану і лікування пацієнтів слід проводити відповідно до стандарту терапії, включаючи призначення протиблювотних і протидіарейних препаратів, відновлення об'єму втраченої рідини. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів розвивається тромбоцитопенія, анемія та нейтропенія. Розгорнутий аналіз крові рекомендується виконувати щотижня протягом першого місяця терапії, а згодом – один раз на місяць або відповідно до клінічних показань. Для лікування мієлосупресії відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату. Бозутиніб може спричиняти підвищення рівня трансаміназ АЛТ та АСТ у плазмі крові. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів відбувається затримка рідини. Це може проявлятися у вигляді перикардіального випоту, плеврального випоту, набряку легень та/або периферичних набряків. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів спостерігалося зменшення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації. За результатами дослідження на тваринах та враховуючи механізм дії застосування препарату Бозуліф у вагітних жінок може завдати шкоди плоду. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними або помірними інгібіторами CYP3A підвищувало значення Cmax і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату окремо, що може підвищувати ризик розвитку токсичності. Слід уникати одночасного застосування сильних або помірних інгібіторів CYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними індукторами CYP3A знижувало значення Cmax і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. Слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з інгібіторами протонної помпи знижувало значення Cmax і AUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. У якості альтернативи застосування інгібіторів протонної помпи, слід застосовувати антациди короткої дії або блокатори H2-гістамінових рецепторів та розділити прийом у часі (більше 2 годин) з прийомом препарату Бозуліф. **Фармакологічні властивості:** Бозутиніб є інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток ХМЛ; також бозутиніб є інгібітором кіназ родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматінібу форм кінази Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T315I та V299L. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/16652/01/01, UA/16652/01/02, Наказ МОЗ №615 від 04.04.2018 . Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво " Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Література:

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

Бозуліф
бозутиніб таблетки

Pfizer

Ефективність і безпечність бозутинібу при хронічному мієлоїдному лейкозі у хронічній фазі у разі резистентності до іматинібу або його непереносимості

Дані спостереження протягом 24 місяців

Хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) – це мієлопроліферативне захворювання, яке характеризується наявністю у проліферативних клітинах філадельфійської хромосоми (Ph). Ця мутація, що виникає внаслідок реципрокної транслокації між ділянками 9 та 22 хромосом, призводить до синтезу химерного онкобілка Bcr-Abl. Сьогодні як першу лінію терапії пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі найчастіше використовують інгібітор тирозинкінази (ІТК) Bcr-Abl іматиніб. На жаль, обмеженнями при застосуванні іматинібу є розвиток резистентності до нього та непереносимість препарату. ІТК другого покоління – дазатиніб та нілотиніб – виявилися ефективними у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі як перша лінія терапії, а у разі резистентності/непереносимості іматинібу – як друга лінія терапії. Однак у деяких пацієнтів може відзначатися резистентність або непереносимість ІТК другого покоління. Отже, у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та з резистентністю до ІТК або їх непереносимістю існує потреба в альтернативних варіантах лікування.

Бозутиніб (SKI-606) – препарат для перорального застосування, активний інгібітор тирозинкінази Src та Abl з мінімальною активністю проти рецептора тромбоцитарного фактора росту та c-KIT. Припускають, що інгібування останніх може бути пов'язане з деякими несприятливими явищами на фоні терапії іматинібом і дазатинібом. За результатами доклінічних досліджень бозутиніб продемонстрував виражене інгібування Bcr-Abl у резистентних до іматинібу клітинних лініях ХМЛ та більшості резистентних до іматинібу мутаціях Bcr-Abl кіназних доменів, за винятком T315I і V299L.

Було проведено відкрите багатоцентрове дослідження I/II фази, яке складалося з 2 частин. У ньому вивчали ефективність та безпечність бозутинібу у пацієнтів з Ph-позитивним лейкозом. У першій частині з'ясовували можливість підвищення дози, що дало змогу визначити рекомендовану для пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі дозу бозутинібу 500 мг/добу. У другій частині оцінювали ефективність і безпечність тривалого щоденного перорального прийому бозутинібу в дозі 500 мг/добу. Загалом у другу частину дослідження були включені 288 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та резистентністю до іматинібу (n=200) або його непереносимістю (n=88); вони отримували бозутиніб, в тому числі і пацієнти з першої частини дослідження. Середній вік учасників становив 53 роки (діапазон 18-91 років), вік 78% пацієнтів <65 років; 53% учасників дослідження були чоловічої статі. Медіана (діапазон) часу з моменту діагностики ХМЛ становила 4,0 року (0,1-15,1 року) у пацієнтів з резистентністю і 2,8 року (0,1-13,6 року) – з непереносимістю іматинібу. Середня тривалість лікування іматинібом становила 2,5 року (0,4-8,8 року) у разі резистентності до іматинібу і 1,5 року (<0,01-8,3 року) – непереносимості цього препарату (табл.).

На момент отримання даних (28 березня 2011 р. з бази даних проміжного аналізу) 46% пацієнтів із резистентністю до іматинібу та 42% пацієнтів з непереносимістю препарату все ще отримували лікування. Найбільш поширеними причинами припинення лікування були небажані явища (22%), прогресування захворювання (14%), незадовільна відповідь або її відсутність (7%) та рішення пацієнта (6%). Середня тривалість лікування бозутинібом становила 22,1 міс (0,2-60,8 міс). Медіана спостереження становила 30,5 міс (0,6-66,0 міс) у групі пацієнтів з резистентністю до іматинібу і 35,1 міс (0,7-58,0 міс) у пацієнтів з непереносимістю іматинібу; час від першого візиту пацієнта до збору даних когорти (первинне дослідження когорти) ≥24 міс (96 тижнів).

У дослідженні I/II фази була встановлена активність і переносимість перорального застосування бозутинібу у дозі 500 мг/добу у раніше лікованих пацієнтів з Ph-позитивним лейкозом. Довготривалу гематологічну та цитогенетичну відповідь спостерігали у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі при використанні другої лінії терапії (після іматинібу) та третьої/четвертої лінії (після іматинібу та дазатинібу та/або нілотинібу). Відповідь на лікування також фіксували у фазі акселерації та бластного кризу. Найчастішими проявами токсичності бозутинібу були шлунково-кишкові розлади (наприклад, діарея, нудота, блювання та біль у животі), висипання, втомлюваність та пірексія. Повідомлялося також про розвиток гематологічної токсичності 3/4 ступеня та порушення функції печінки.

Поточний аналіз даних 2-річного спостереження у дослідженні I/II фази щодо застосування бозутинібу у разі резистентності до іматинібу і його непереносимості у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі підтверджує раніше отримані відомості про клінічну активність і переносимість бозутинібу та дає можливість оцінити більш віддалені кінцеві точки. Відповідно до початкового звіту для цієї дослідницької когорти, бозутиніб продемонстрував високі показники кумулятивної великої цитогенетичної відповіді (ВЦВ) у пацієнтів з резистентністю до іматинібу (58%, у тому числі 46% – повна цитогенетична відповідь, ПЦВ) та його непереносимістю (61%, у тому числі 54% – ПЦВ). Серед хворих без базової ПЦВ 57% пацієнтів досягли ВЦВ. У раніше лікованих пацієнтів також були високими показники повної гематологічної (85%) і великої молекулярної (35%) відповіді. Незважаючи на відмінності в дизайні дослідження та популяції пацієнтів, показники відповіді у поточному дослідженні аналогічні тим, які спостерігались у дослідженнях з іншими ІТР другого покоління (дазатиніб, нілотиніб) після щонайменше 2-річного спостереження. У дослідженні III фази щодо оптимізації дози 63% пацієнтів, які отримували дазатиніб 100 мг/добу після неефективності терапії іматинібом (n=167), досягли/підтримували ВЦВ (включаючи 50% ПЦВ) і 92% пацієнтів досягли/підтримували повну гематологічну відповідь. У дослідженні II фази, у якому вивчали застосування нілотинібу в дозі 800 мг/добу після неефективності терапії іматинібом (n=321), ВЦВ досягнуто у 59% пацієнтів (у тому числі ПЦВ – 44%). Порівняно з описуваним дослідженням, відповідь на введення дазатинібу та нілотинібу була отримана швидше (середній час до досягнення ВЦВ <3 міс), однак це можна пояснити особливостями графіку візитів, оскільки пацієнти із ХМЛ у хронічній фазі у поточному дослідженні мали пройти першу цитогенетичну оцінку не раніше ніж через 3 міс.

Відповідь на бозутиніб була тривалою. За оцінкою Каплана – Мейєра при спостереженні протягом 2 років у 72% усіх пацієнтів зберігалась повна гематологічна відповідь, у 77% – ВЦВ та у 82% – велика молекулярна відповідь; ці показники були вищими у пацієнтів із непереносимістю іматинібу (82, 88 та 91% відповідно). Тривалість відповіді на лікування бозутинібом була подібна до такої на фоні терапії дазатинібом (100 мг/добу, ВЦВ – 87%) та нілотинібом (800 мг/добу, ВЦВ – 77%) під час 2-річного спостереження у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі після неефективності терапії іматинібом.

Результати цього дослідження також підтверджують те, що бозутиніб має контрольований профіль токсичності у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі. Найбільш поширеними були транзиторні помірні шлунково-кишкові небажані явища, які виникли на початку лікування, а також порушення функції печінки та гематологічна токсичність. Загальна частота серцевих небажаних явищ, пов'язаних із введенням бозутинібу, була низькою (5%); цей висновок узгоджується з даними щодо пов'язаних з лікуванням серцевих небажаних явищ у дослідженні III фази із застосуванням бозутинібу (4%) та іматинібу (3%) у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі після ≥12 міс спостереження. Кількість повідомлень щодо специфічних небажаних явищ збільшилася незначно порівняно з попереднім звітом, що свідчить про добре визначений профіль токсичності. Крім того, небажані явища, як правило, були керованими при одночасному застосуванні з іншими препаратами та/або модифікації дози бозутинібу, не потребували корекції лікування і рідко призводили до його припинення. Модифікації доз внаслідок небажаних явищ потребували 65% пацієнтів з резистентністю до іматинібу та 83% пацієнтів з його непереносимістю, тимчасове переривання лікування необхідне було 44 та 57% пацієнтів відповідно. Профіль безпеки бозутинібу дещо відрізняється від такого іматинібу, дазатинібу та нілотинібу у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, хоча спільним для всіх ІТК є часте виникнення гематологічної токсичності, а також потреба в модифікації дози з метою зменшення проявів токсичності.

На фоні терапії бозутинібом 2-річна виживаність без прогресування (ВБП) та загальна виживаність (ЗВ) становили 81 і 91% відповідно. З огляду на всі обмеження порівняльного аналізу, ці дані є подібними до таких при 2-річному спостереженні щодо терапії дазатинібом у дозі 100 мг/добу (ВБП 80%; ЗВ 91%) та нілотинібом у дозі 800 мг/добу (ВБП 64%; ЗВ 87%). Оскільки 55% пацієнтів у поточному дослідженні припинили прийом бозутинібу з моменту мінімального 2-річного спостереження, продовження терапії після дослідження може впливати на ЗВ (оцінювалась під час лікування та протягом 2-річного спостереження). Подібний вплив також був врахований при аналізі ЗВ у пацієнтів, які отримували дазатиніб (припинили застосування 41%) і нілотиніб (припинили застосування 61%) при мінімальному 2-річному спостереженні. Більш тривалі спостереження будуть необхідні для додаткової оцінки впливу бозутинібу на довготривалу виживаність. При прийомі бозутинібу пацієнтами молодого та старшого віку загалом спостерігалося сприятливе співвідношення користі та ризику.

Таким чином, бозутиніб продемонстрував довготривалу клінічну активність і керовану токсичність як друга лінія терапії у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю до іматинібу або його непереносимістю. Результати в цілому порівнянні з такими при застосуванні дазатинібу та нілотинібу як другої лінії терапії. Продовжується вивчення ефективності бозутинібу у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі при резистентності до іматинібу у комбінації з дазатинібом і/або нілотинібом чи їх непереносимості, а також у попередньо лікованих хворих на ХМЛ у фазі акселерації та бластного кризу.

Таблиця. **Найкраща загальна відповідь на лікування бозутинібом**

Відповідь	Резистентність до іматинібу (n=200)	Непереносимість іматинібу (n=88)	Разом (n=288)
Медіана (діапазон) тривалості лікування, міс	22,1 (0,2-60,8)	20,7 (0,3-52,3)	22,1 (0,2-60,8)
Цитогенетична відповідь, n (%) [95% довірчий інтервал – ДІ]			
Пацієнти, у яких проводилась оцінка (n)	186	80	266
Велика цитогенетична відповідь	108 (58) [51-65]	49 (61) [50-72]	157 (**59**) [53-65]
Повна цитогенетична відповідь	85 (46) [38-53]	43 (54) [42-65]	128 (**48**) [42-54]
Пацієнти, які не мали повної цитогенетичної відповіді на початку дослідження	181	69	250
Велика цитогенетична відповідь	103 (57) [49-64]	39 (57) [44-68]	142 (**57**) [50-63]
Повна цитогенетична відповідь	80 (44) [37-52]	34 (49) [37-62]	114 (**46**) [39-52]
Молекулярна відповідь, n (%) [95% ДІ]			
Пацієнти, у яких проводилась оцінка (n)	132	68	200
Велика молекулярна відповідь	45 (34) [26-43]	24 (35) [24-48]	69 (**35**) [28-42]
Повна молекулярна відповідь	33 (25) [18-33]	22 (32) [22-45]	55 (**28**) [21-34]
Гематологічна відповідь, n (%) [95% ДІ]			
Пацієнти, у яких проводилась оцінка (n)	199	88	287
Повна гематологічна відповідь	170 (85) [80-90]	74 (84) [75-91]	244 (**85**) [80-89]
Пацієнти без повної гематологічної відповіді на початку дослідження	100	41	141
Повна гематологічна відповідь	76 (76) [66-84]	33 (81) [65-91]	109 (**77**) [70-84]

Стаття друкується у скороченні.

Gambacorti-Passerini C., Brummendorf T.H. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul; 89 (7): 732-42.

Переклала з англ. ***Катерина Марушко***

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

PP-ONC-UKR-0002

Ельтромбопаг у лікуванні імунної тромбоцитопенії

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – набутий розлад, що викликаний імунним руйнуванням тробомбоцитів і визначається як рівень тромбоцитів <100×10⁹/л. Діти з ІТП зазвичай одужують без лікування, натомість у дорослих пацієнтів захворювання часто має хронічний характер. Міжнародна група з вивчення імунної тромбоцитопенії (IWG, 2009) рекомендує застосовувати саме термін «імунна тромбоцитопенія» (замість «ідіопатична пурпура»). Це пов'язано з кращим розумінням патофізіології хвороби і тим, що в більшості дітей і дорослих пацієнтів немає пурпури. Крім того, не слід використовувати поняття «гостра імунна тромбоцитопенія», оскільки діагноз ІТП можна встановити лише ретроспективно.

Причинами первинної ІТП є поява патологічних антитромбоцитарних антитіл класу IgG (у 60-70% пацієнтів), порушений мегакаріоцитопоез і руйнування тромбоцитів, опосередковане Т-клітинами.

Можливі причини вторинної ІТП:

- антифосфоліпідний синдром;
- аутоімунна тромбоцитопенія (наприклад, синдром Еванса);
- загальний варіабельний імунодефіцит;
- інфекції (цитомегаловірус – CMV, *Helicobacter pylori*, вірус гепатиту С – HCV, вірус імунодефіциту людини – HIV, вірус вітряної віспи);
- лімфопроліферативні хвороби;
- побічний ефект трансплантації кісткового мозку;
- побічний ефект вакцинації;
- системний червоний вовчак.

Діагноз ІТП зазвичай встановлюють на підставі результатів мікроскопії мазка периферичної крові, даних анамнезу та клінічного обстеження. Клінічна користь різних методів дослідження наведена в таблиці 1.

Таблиця 1. **Користь різних методів дослідження у діагностиці ІТП**

Базові дослідження	Потенційно корисні дослідження	Дослідження з недоведеною користю
Анамнез пацієнта, сімейний анамнез Фізикальний огляд Повний аналіз крові з ретикулоцитами Мікроскопія мазка периферичної крові Кількісне визначення рівня імуноглобуліну Дослідження кісткового мозку (у деяких пацієнтів) Визначення групи крові та Rh Прямий антиглобуліновий тест Дослідження наявності *H. pylori*, HIV, HCV	Визначення наявності глікопротеїнспецифічних антитіл Тест на антифосфоліпідні антитіла (включно з антикардіоліпіном і вовчаковим антикоагулянтом) Тест на вагітність (у жінок, які можуть завагітніти) Визначення наявності антинуклеарних антитіл Полімеразна ланцюгова реакція з метою виявлення парвовірусу та CMV	Визначення рівня тромбопоетину Дослідження рівня ретикулярних тромбоцитів Визначення тромбоцит-асоційованого IgG Встановлення часу кровотечі Дослідження виживання тромбоцитів Комплемент сироватки

Метою лікування пацієнтів з хронічною ІТП є мінімізація ризику розвитку кровотечі шляхом підвищення рівня тромбоцитів до гемостатичного діапазону при максимальній переносимості та якомога нижчій частоті небажаних подій. Відповідь на лікування оцінюють за критеріями IWG (табл. 2), при цьому очікуваний час до отримання відповіді залежить від застосованої терапії (табл. 3).

Наразі ведення пацієнтів з ІТП здійснюється відповідно до рекомендацій Американського товариства гематології (ASH) 2011 р. Перегляд цих рекомендацій розпочався у 2015 р.; оновлений варіант очікується у 2018 р.

Рекомендації з діагностики та лікування ІТП (ASH, 2011)

Діти та підлітки

У дітей і підлітків з типовими проявами ІТП дослідження кісткового мозку не потрібне. Це дослідження також не є обов'язковим у дітей з відсутністю відповіді на внутрішньовенну терапію імуноглобуліном, до початку терапії кортикостероїдами та перед спленектомією. Визначення антинуклеарних антитіл є доцільним лише у випадках сумнівного діагнозу ІТП. Рутинне тестування на наявність інфекції *Helicobacter pylori* не показане.

У дітей без кровотеч або з легкими кровотечами (тобто тільки зі шкірними проявами – синцями та петехіями) можливе лише спостереження незалежно від рівня тромбоцитів.

У дітей, які потребують лікування, як першу лінію терапії можна призначати імуноглобулін в/в одноразово (0,8-1 г/кг маси тіла) або короткий курс кортикостероїдів. Порівняно з кортикостероїдами імуноглобулін дозволяє швидше підвищити рівні тромбоцитів.

Дітям зі зниженням вмісту гемоглобіну внаслідок кровотеч або з ознаками аутоімунного гемолізу терапія анти-D не рекомендується. Одноразове введення анти-D може призначатись як перша лінія терапії в Rh-позитивних дітей зі збереженою селезінкою, які потребують лікування.

У дітей, у яких не досягнута відповідь на введення імуноглобуліну, анти-D або звичайних доз кортикостероїдів, як другу лінію терапії можна призначати дексаметазон у високій дозі або ритуксимаб. Ці препарати також можна використовувати як альтернативу спленектомії або за відсутності відповіді на спленектомію.

Спленектомія рекомендована дітям і підліткам з хронічною або персистуючою ІТП, які мають тяжкі та часто повторювані кровотечі, не відповідають на фармакотерапію (імуноглобулін, кортикостероїди, анти-D) або погано її переносять, або потребують покращення якості життя. Якщо це можливо, спленектомію слід відкласти принаймні на 12 міс від початку консервативного лікування.

Неімунізовані діти з ІТП в анамнезі повинні отримати першу дозу вакцини проти кору, краснухи та паротиту (MMR) за графіком. У дітей з ІТП, які вже отримали першу дозу вакцини MMR, рекомендовано визначити вакцинні титри. У разі повного імунітету (90-95% дітей) подальші дози вакцини MMR не вводять; в іншому випадку дитину слід вакцинувати повторно в рекомендованому віці.

Дорослі пацієнти

Дорослим з уперше встановленим діагнозом ІТП необхідно виконати тест на інфекцію HCV та ВІЛ. Подальші лабораторні дослідження показані лише за наявності інших змін (крім тромбоцитопенії та, можливо, залізодефіцитної анемії) у загальному аналізі або мазку крові. У пацієнтів з типовими проявами ІТП дослідження кісткового мозку не є необхідним незалежно від віку.

Лікування рекомендоване при зниженні рівня тромбоцитів <30×10⁹/л.

Рекомендованою першою лінією терапії є пролонгований курс кортикостероїдів (наприклад, преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально протягом 21 дня з наступною поступовою відміною). Альтернативними варіантами лікування є введення імуноглобуліну або кортикостероїдів коротким курсом (наприклад, дексаметазон по 40 мг перорально протягом 4 днів). Перевагу імуноглобуліну можна надавати у випадках, коли необхідно швидше збільшити рівень тромбоцитів. Крім того, імуноглобулін або анти-D (за наявності показань) можна використати у пацієнтів, яким кортикостероїди протипоказані. Анти-D слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку тяжкого гемолізу.

Імуноглобулін вводять у дозі 1 г/кг одноразово. За необхідності введення можна повторити.

Пацієнтам, у яких не досягнута відповідь на лікування кортикостероїдами, рекомендована спленектомія – відкрита або лапароскопічна (однаково ефективні). Перед операцією рекомендована вакцинація проти пневмококової та менінгококової інфекції. Крім інфекції, спленектомія асоціюється з такими ускладненнями, як кровотечі, потреба в переливанні крові або її компонентів, формування грижі, параліч нервів, а також інтраабдомінальні спайки, що можуть призводити до тромбозу та кишкової непрохідності.

За наявності протипоказань до спленектомії або рецидиву необхідно призначати агоністи рецепторів тромбопоетину. Ці препарати також можна застосовувати замість спленектомії в пацієнтів, у яких не отримана відповідь принаймні на один клас інших препаратів.

У рандомізованих клінічних дослідженнях ельтромбопаг продемонстрував ефективність у пацієнтів з персистуючою або хронічною ІТП зі збереженою або видаленою селезінкою. Препарат добре переноситься, небажані реакції зазвичай мають легкий характер. Після раптової відміни ельтромбопагу можливий рецидив тромбоцитопенії або тимчасове погіршення стану пацієнтів, тому протягом цього періоду необхідно бути настороженим щодо розвитку кровотеч. Крім того, слід періодично контролювати функцію печінки.

Альтернативою агоністам рецепторів тромбопоентину в другій лінії терапії є ритуксимаб. Проте через 1 рік лікування стійка відповідь досягається лише в 30% пацієнтів, частота довгострокової відповіді коливається від 18 до 35%.

Таблиця 3. **Очікуваний час до отримання відповіді**

Лікування	Початкова відповідь, днів	Пікова відповідь, днів
Анти-D	1-3	3-7
Азатіоприн	30-90	30-180
Даназол	14-90	28-180
Дексаметазон	2-14	4-28
Ельтромбопаг	7-28	14-90
IgG	1-3	2-7
Преднізолон	4-14	7-28
Ритуксимаб	7-56	14-180
Роміплостим	5-14	14-60
Спленектомія	1-56	7-56
Вінбластин	7-14	7-42
Вінкристин	7-14	7-42

Пацієнтам, які перенесли спленектомію, подальше лікування показане лише у разі рівня тромбоцитів <30×10⁹/л.

Вагітні з ІТП у першій лінії терапії можуть отримувати кортикостероїди або імуноглобулін. Спосіб розродження обирають залежно від акушерських показань.

Пацієнтам з ІТП, асоційованою з HCV-інфекцією, за відсутності протипоказань рекомендована противірусна терапія. Проте необхідно контролювати рівень тромбоцитів через ризик поглиблення тромбоцитопенії внаслідок лікування інтерфероном. Якщо показане лікування ІТП, першою лінією терапії є введення імуноглобуліну.

Пацієнтам з ВІЛ-інфекцією та ІТП перед іншим лікуванням рекомендована антиретровірусна терапія (крім випадків, коли існує високий ризик розвитку кровотечі). Першою лінією ІТП у таких хворих може бути введення кортикостероїдів, імуноглобуліну або анти-D; за відсутності відповіді проводять спленектомію.

Пацієнтам з ІТП, які можуть отримувати антихелікобактерну терапію, рекомендований скринінг інфекції *H. pylori* з подальшим призначенням відповідного лікування в разі позитивного результату.

Нові підходи до лікування ІТП

З часу публікації рекомендацій ASH була проведена низка досліджень, у яких оцінювали нові стратегії лікування ІТП в дорослих пацієнтів.

У рандомізованому дослідженні була продемонстрована вища ефективність високодозової пульс-терапії дексаметазоном (перша лінія лікування) порівняно зі стандартною схемою з преднізолоном. У інших дослідженнях додавання ритуксимабу до дексаметазону підвищувало частоту ремісії у пацієнтів через 6 міс та 1 рік, проте це досягалось ціною вищої частоти небажаних явищ III і IV ступеня.

У ще одному дослідженні у пацієнтів з уперше діагностованою ІТП оцінювали ефективність високодозової терапії дексаметазоном (4 дні) з подальшим лікуванням ельтромбопагом у дозі 50 мг/добу з 5-го по 32-й день. Через 6 міс рівень тромбоцитів ≥30×10⁹/л визначався у 75% пацієнтів, через 1 рік – у 67% пацієнтів.

Протягом багатьох років стандартною другою лінією лікування залишалася спленектомія. Проте нещодавнє дослідження показало, що цю операцію проводять менше ніж 25% пацієнтів. Через ризик приєднання інфекцій (підвищення в 5-30 разів у перші 90 днів зі збереженням значно підвищеного ризику розвитку інвазивних інфекцій і сепсису протягом життя), ризик виникнення

Таблиця 2. **Визначення відповіді на лікування ІТП (рекомендації IWG, 2009)**

Повна відповідь	Рівень тромбоцитів ≥100×10⁹/л у 2 аналізах з інтервалом >7 днів і відсутність кровотеч
Відповідь	Рівень тромбоцитів ≥30×10⁹/л і його підвищення більш ніж удвічі порівняно з початковим показником у 2 аналізах з інтервалом >7 днів та відсутність кровотеч
Немає відповіді	Рівень тромбоцитів <30×10⁹/л або його підвищення менш ніж удвічі порівняно з початковим показником, або наявність кровотеч. Кількість тромбоцитів має бути оцінена двічі з інтервалом понад 1 день
Втрата повної відповіді	Рівень тромбоцитів <100×10⁹/л у 2 аналізах з інтервалом понад 1 день і/або наявність кровотеч
Втрата відповіді	Рівень тромбоцитів <30×10⁹/л або його підвищення менш ніж удвічі порівняно з початковим показником, або наявність кровотеч. Кількість тромбоцитів має бути оцінена двічі з інтервалом понад 1 день

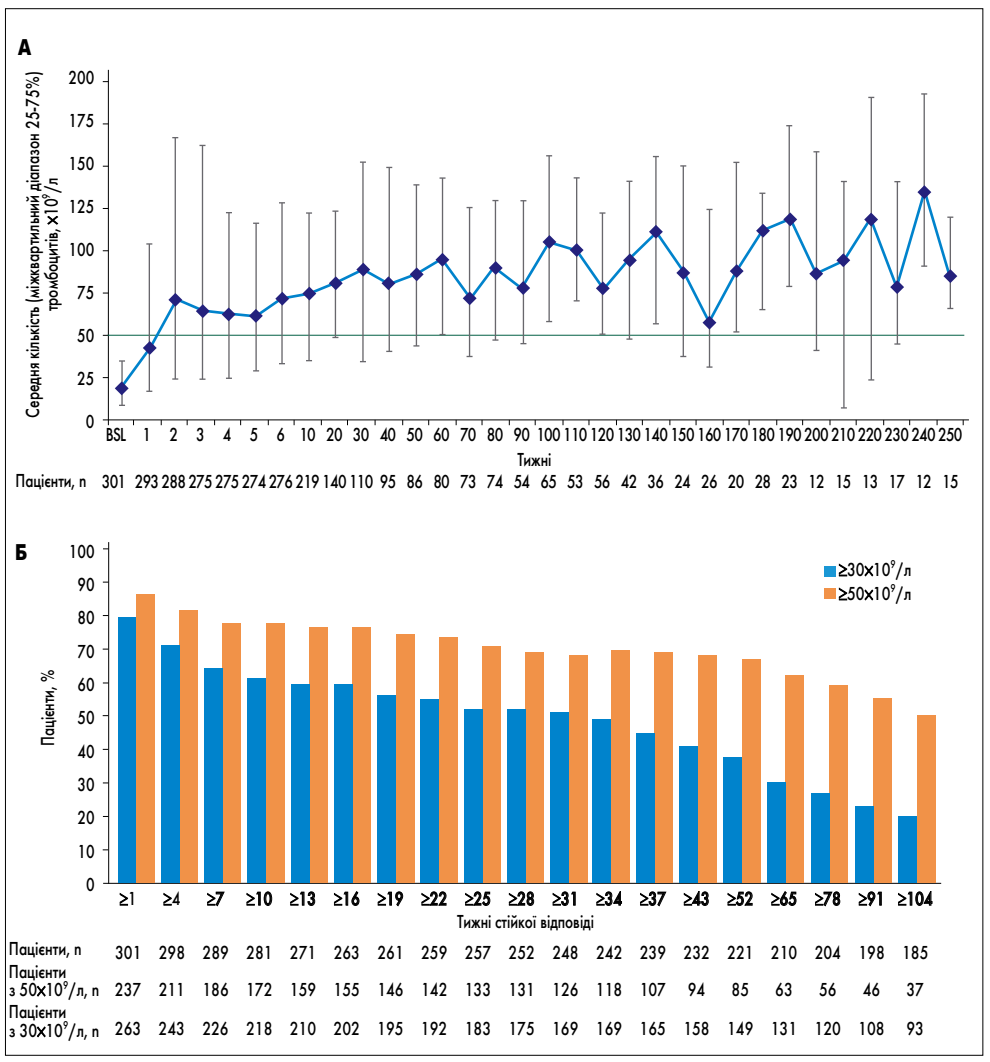


Рис. 1. Зміна рівня тромбоцитів у дослідженні EXTEND.
А – середня кількість тромбоцитів упродовж дослідження.
Б – тижні зі стійкою відповіддю на лікування (рівень тромбоцитів ≥30 або ≥50×10⁹/л за умови принаймні подвоєння порівняно з початковим показником та за відсутності застосування «рятівної» терапії)

тромбозу (>30 разів порівняно з загальною популяцією), легеневої гіпертензії та післяопераційних ускладнень спленектомію все частіше замінюють альтернативним лікуванням.

Ритуксимаб у другій лінії терапії, на жаль, не забезпечує достатньо високу частоту довготривалої ремісії (20% через 5 років порівняно з 60-70% для спленектомії). Деяким пацієнтам з початковою відповіддю на ритуксимаб можна вводити наступні дози, проте ефективність і безпека такого підходу не вивчені.

Останнім клінічним досягненням, що змінило стандарти другої лінії терапії хворих на ІТП, стало застосування антагоністів рецепторів тромбопоетину (ТПО). Ельтромбопаг – низькомолекулярний непептидний агоніст рецепторів ТПО для перорального прийому, схвалений для лікування пацієнтів віком від 1 року з хронічною ІТП, пацієнтів з хронічним гепатитом С та тромбоцитопенією, а також пацієнтів з апластичною анемією з недостатньою відповіддю на імуносупресивну терапію. Ельтромбопаг зв'язується з трансмембранним доменом рецептора ТПО, що активує проліферацію мегакаріоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку та зрештою підвищує рівні тромброцитів.

Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що ельтромбопаг значно підвищує рівень тромбоцитів і зменшує ризик розвитку кровотеч. Рівень тромбоцитів >50×10⁹/л підтримувався у >80% пацієнтів, навіть серед хворих з високою рефрактерністю до попереднього лікування.

Дослідження EXTEND

У дослідженні III фази EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing) вивчали показники безпеки, переносимості та ефективності тривалої підтримувальної терапії ельтромбопагом. У дослідження включали пацієнтів з хронічною первинною ІТП, які завершили участь в одному з попередніх досліджень ельтромбопагу: двох 6-тижневих і одному 6-місячному рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (TRA100773A, TRA100773B та RAISE) і відкритому дослідженні переміжного дозування (REPEAT). Критеріями участі в цих дослідженнях були хронічна ІТП (тромбоцитопенія принаймні протягом 6 міс), недостатня відповідь хоча б на один попередній варіант лікування та рівень тромбоцитів <30×10⁹/л (<50×10⁹/л у дослідженні REPEAT).

У дослідження EXTEND набирали пацієнтів незалежно від рівня тромбоцитів. Пацієнтів із вторинною ІТП або непереносимістю ельтромбопагу в анамнезі виключали. Протягом часу дослідження не дозволялось застосовувати нестероїдні протизапальні препарати (зокрема аспірин та інші саліцилати), розувастатин, правастатин, антикоагулянти, хінін і рослинні дієтичні добавки.

Початкова доза ельтромбопагу становила 50 мг 1 раз на день; залежно від рівня тромбоцитів дозу можна було зменшити до 25 мг/день (або рідше) або збільшити до 75 мг/день.

Дослідження складалося з 4 стадій.

Стадія 1: початок прийому ельтромбопагу в дозі 50 мг/день з подальшою титрацією дози для визначення такої, яка підвищила рівень тромбоцитів до ≥100×10⁹/л.

Стадія 2: зниження дози або відміна супутніх препаратів для лікування ІТП з підтриманням рівня тромбоцитів ≥50×10⁹/л за допомогою ельтромбопагу.

Стадія 3: титрація дози ельтромбопагу до мінімальної, необхідної для підтримання рівня тромбоцитів ≥50×10⁹/л за мінімального застосування будь-яких інших препаратів для лікування ІТП.

Стадія 4: моніторинг безпеки та ефективності ельтромбопагу в мінімальній ефективній дозі.

Дослідження EXTEND почалося у червні 2006 р. і закінчилося в липні 2015 р. Середня тривалість ІТП до включення в дослідження становила 58,8 міс (від 9 до 552 міс). На момент включення 33% учасників отримували супутні препарати для лікування ІТП, 38% перенесли спленектомію і 70% мали початковий рівень тромбоцитів <30×10⁹/л. До лікування ельтромбопагом найчастіше застосовували кортикостероїди (81%), імуноглобулін (46%) та ритуксимаб (23%).

З 302 початково включених пацієнтів 135 (45%) завершили дослідження і 167 (55%) вибули з нього достроково; 60% пацієнтів отримували ельтромбопаг принаймні протягом 2 років, 35% – принаймні 3 роки. Причинами дочасного виходу з дослідження були виникнення небажаних явищ (14%), рішення пацієнта (13%), недостатня ефективність лікування (11%) та інші причини (13%). Найчастішими небажаними явищами, що стали причиною відміни лікування, були гепатобіліарні порушення (16 подій у 7 пацієнтів), катаракта (4 події у 4 пацієнтів) і тромбоз глибоких вен (3 події у 3 пацієнтів).

Загалом у 259 (85,8%) пацієнтів була отримана відповідь на лікування (досягнення рівня тромбоцитів ≥50×10⁹/л за відсутності застосування «рятівної» терапії). Частота відповіді була дещо нижчою у пацієнтів з більш низьким початковим рівнем тромбоцитів (<30×10⁹/л – у 81,5%; 30-50×10⁹/л – у 98,1%; >50×10⁹/л – у 92,3%), з видаленою селезінкою (80% vs 89,3% зі збереженою селезінкою) або таких, які раніше отримували ≥4 препаратів для лікування ІТП (79,6% vs 90,5% для пацієнтів, які отримували 1-3 препарати). Серед пацієнтів, у яких досягнуто зростання рівня тромбоцитів ≥50×10⁹/л у попередньому дослідженні ельтромбопагу, 92-96% знову продемонстрували цю відповідь у дослідженні EXTEND.

Середній рівень тромбоцитів підвищувався до ≥50×10⁹/л вже через 2 тижні лікування і залишався таким протягом 250 тижнів лікування (рис. 1А). Понад половина пацієнтів, які досягли рівня тромбоцитів >50×10⁹/л (133/257; 52%), мали стабільний рівень тромбоцитів ≥50×10⁹/л (або збільшення вдвічі порівняно з початковим рівнем) протягом принаймні 25 тижнів за відсутності потреби в «рятівній» терапії. 183 (71%) пацієнти з 257 досягли стабільного рівня тромбоцитів ≥30×10⁹/л без застосування «рятівної» терапії упродовж цього періоду (рис. 1Б). Серед 101 пацієнта, які на початку отримували інше лікування ІТП, 34 (34%) повністю припинили застосування принаймні 1 супутнього препарату.

До лікування ельтромбопагом симптоми кровотечі спостерігали у 171 (57%) пацієнта; через 1 рік цей показник знизився до 16%. Протягом дослідження частота кровотеч значно знижувалась як у хворих, які перенесли спленектомію, так і в пацієнтів зі збереженою селезінкою, при цьому переважна більшість кровотеч мали легкий характер (1 або 2 ступінь за шкалою ВООЗ; рис. 2). Частота кровотеч 3-4 ступеня становила лише 4,01 на 100 тис. пацієнтів на рік. За шкалою кровотеч IBLS більшість пацієнтів на мали жодних кровотеч.

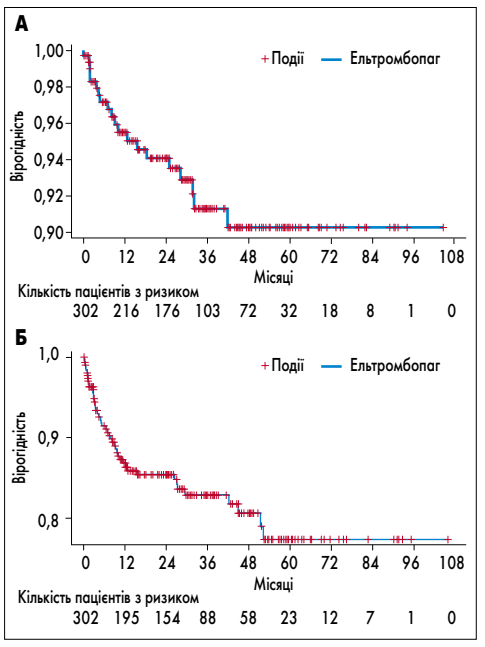


Рис. 3. Час до настання першої події.
А – тромбоемболічні події.
Б – відхилення лабораторних гепатобіліарних показників

Середня тривалість прийому ельтромбопагу становила 2,4 року (від 2 днів до 8,8 року). Зміни дози або частоти застосування препарату потребували 94% пацієнтів. Наприкінці дослідження більшість пацієнтів отримували ельтромбопаг 50 мг/день (23%) або 75 мг/день (39%); 108 пацієнтів (36%) приймали препарат у переміжному режимі (25 мг через день або рідше).

Найчастішими небажаними подіями були головний біль, назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів. Більшість подій мали легкий характер (1 або 2 ступінь). Важливо зазначити, що вірогідність розвитку тромбоемболічних подій і відхилення лабораторних гепатобіліарних показників значно зменшувалася після 1 року лікування ельтромбопагом (рис. 3).

Таким чином, дослідження EXTEND показало, що підтримувальна терапія ельтромбопагом є ефективною, безпечною і добре переноситься навіть за тривалого (протягом років) застосування препарату. У пацієнтів з хронічною ІТП, у яких не отримана відповідь на попереднє лікування, прийом ельтромбопагу сприяв підтриманню рівня тромбоцитів у гемостатичному діапазоні, зменшенню частоти кровотеч і потреби в застосуванні супутніх препаратів.

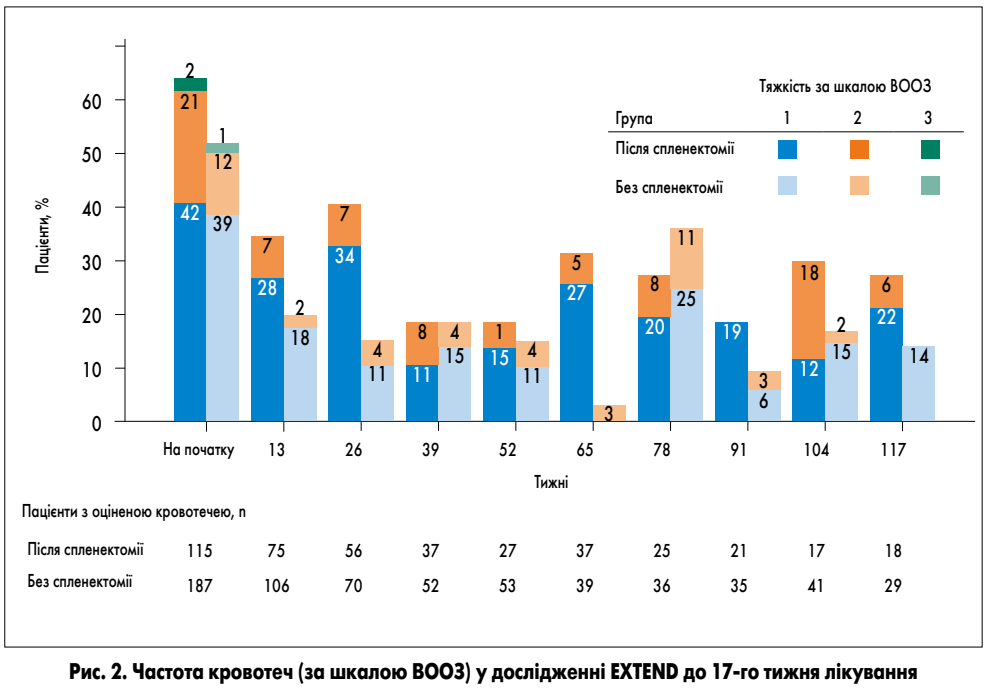


Рис. 2. Частота кровотеч (за шкалою ВООЗ) у дослідженні EXTEND до 17-го тижня лікування

Підготував ***Олексій Терещенко***

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЕВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН[1]

- *для лікування нейропатичного болю[4]*
- *препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу[2]*
- *швидке регресування симптомів тривоги[3]*

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin)
Склад: діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Клінічні характеристики. Показання.** Епілепсія. Генералізований тривожний розлад, нейропатичний біль. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г)

1. http://pharmxplorer.com.ua — для порівняння використовуються ціни дістриб'ютерів в перерахунку на 1 день лікування березень, 2018 р. **2.** BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012. **3.** Kasper S. et al. Efficacy of pregabaline and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind placebo-controlled 8- weeks trial. In Clin Psychopharm. 2009; 24:87-96. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лінбаг.

Р. п. UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08

SANDOZ A Novartis Division

3-02-ЛИН-РЕЦ-1017

Прегабалін у лікуванні нейропатичного ракового болю

Практично всі онкологічні хворі відчувають біль на тому чи іншому етапі пухлинного процесу. У термінальній стадії раку біль відзначають 90-100% пацієнтів. Здебільшого раковий біль має змішаний механізм – ноціцептивний і нейропатичний, при цьому у третини пацієнтів домінує нейропатичний механізм (P. Reis-Pina et al., 2018).

Нейропатичний біль в онкології

Нейропатичний біль виникає внаслідок ушкодження або патологічних змін у сенсорному та модуляторному відділах нервової системи. Основними причинами нейропатичного болю в онкологічних пацієнтів є пухлинні ураження центральної нервової системи і периферичних нервів, ускладнення пухлинного процесу (переломи, виразки, лімфостаз та ін.), ускладнення протипухлинного лікування (фантомний біль після хірургічного втручання; променева мієлопатія; полінейропатія, індукована хіміотерапією), а також системні метаболічні порушення (неопластичні та паранеопластичні).

Пацієнти описують нейропатичний біль як «удар струмом», печіння, відчуття голок, скалок під шкірою, простріли, оніміння, «повзання мурашок», жар чи холод в кінцівках; ці прояви реєструють у половини хворих. На користь нейропатичного ракового болю свідчать локальні розлади чутливості (тактильної, больової, температурної), алодинія (біль у відповідь на больові подразнення), гіпералгезія (підвищена чутливість до больового стимулу), гіперестезія (підвищена відповідь на тактильне подразнення), гіпестезія (випадіння тактильної чутливості), гіпалгезія (зменшення больової чутливості).

З метою оцінювання інтенсивності та характеру нейропатичного болю можна використовувати шкалу нейропатичного болю (NPS), Лідську шкалу оцінки нейропатичного болю (для заповнення лікарем – LANSS, для заповнення пацієнтом – S-LANSS), питальник нейропатичного болю (NPQ; коротка форма – NPQ-SF), діагностичний питальник нейропатичного болю (DN4), питальник painDETECT.

Нейропатичний біль – це не лише больові відчуття. Нейропатичний біль часто поєднується з тривожністю, депресією та розладами сну, які ще більше погіршують якість життя та функціональну активність пацієнтів. S.Y. Oh і співавт. (2017) у багатоцентровому дослідженні вивчали вплив нейропатичного болю на якість життя хворих онкологічного профілю. Нейропатичний раковий біль (НРБ) спостерігали у 722 з 2003 пацієнтів (36,0%), у більшості випадків (92,5%) він асоціювався з хіміотерапією. У пацієнтів з НРБ біль був більш вираженим ($p<0,001$), ніж у пацієнтів без НРБ. Якість життя, оцінена за питальником EQ-5D, була значно гіршою в пацієнтів з НРБ ($p=0,005$). Щодо окремих доменів EQ-5D, то НРБ асоціювався з більшою кількістю дуже тяжких проблем у доменах «біль/дискомфорт» і «тривожність/депресія» ($p<0,001$ та $p=0,007$ відповідно). Ад'ювантні аналгетики (антиконвульсанти, антидепресанти та ін.) отримували 49,6% пацієнтів з помірно тяжким і тяжким НРБ. У пацієнтів, які приймали ці препарати, НРБ менше впливав на повсякденне функціонування ($p=0,041$), і такі хворі мали значно кращу якість життя ($p=0,043$). Найбільш чітке покращення спостерігалося за доменами EQ-5D «рухливість», «самообслуговування» та «повсякденні справи».

Прегабалін у лікуванні нейропатичного ракового болю

Механізм дії прегабаліну полягає у блокуванні $\alpha_2\delta$-субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів на мембранах нейронів у структурах центральної нервової системи, які залучені до оброблення больових сигналів із периферії, – задніх рогах спинного мозку, дорсальному шві, навколоводопровідній сірій речовині, *locus coeruleus* і мигдалеподібному тілі. Завдяки цьому препарат запобігає входженню в клітини іонів кальцію й вивільненню нейротрансмітерів збудження – глутамату, норадреналіну, серотоніну, дофаміну, субстанції Р. Таким чином припиняється циркуляція больового сигналу в структурах центральної нервової системи, зменшується відчуття тривоги і покращується сон.

Результати рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень продемонстрували аналгетичну ефективність прегабаліну у пацієнтів із нейропатичним болем різного генезу, зокрема у хворих зі злоякісними новоутвореннями.

За даними M. Brasser і F. Leverkus, прегабалін достовірно зменшує інтенсивність нейропатичного болю при злоякісних новоутвореннях такою самою мірою, як і при діабетичній полінейропатії.

E. Raptis і співавт. (2014) порівнювали ефективність і безпеку прегабаліну та опіоїдного аналгетика фентанілу у формі трансдермального пластиру у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями різних локалізацій (рак грудної залози, легені, передміхурової залози, ендометрія, яєчника тощо). Первинної кінцевої точки – зменшення тяжкості болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) принаймні на 30% – досягли 73% пацієнтів групи прегабаліну та 37% хворих групи фентанілу. Зниження показника ВАШ принаймні на 50% при лікуванні прегабаліном і фентанілом було відзначено у 50 і 17% пацієнтів відповідно. Прегабалін також продемонстрував кращу переносимість порівняно з фентанілом: у групі прегабаліну спостерігали меншу кількість побічних явищ і більше пацієнтів повністю завершили лікування. Аналіз даних у підгрупах засвідчив перевагу прегабаліну над фентанілом незалежно від віку, статі пацієнтів і початкового показника ВАШ.

В іншому дослідженні НРБ отримано відповідь на лікування у 88% пацієнтів групи прегабаліну та у 44,2% хворих групи фентанілу (A. Vadalouca et al., 2010).

A. Manas і співавт. (2011) здійснили порівняльний аналіз результатів застосування прегабаліну і терапії без прегабаліну в рамках 8-тижневого епідеміологічного проспективного багатоцентрового дослідження у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. У результаті в групі прегабаліну було констатовано значне зменшення інтенсивності болю та покращення сну (рис.). Крім того, завдяки анксіолітичному ефекту прегабаліну лікування цим препаратом дозволило майже вдвічі зменшити застосування бензодіазепінів.

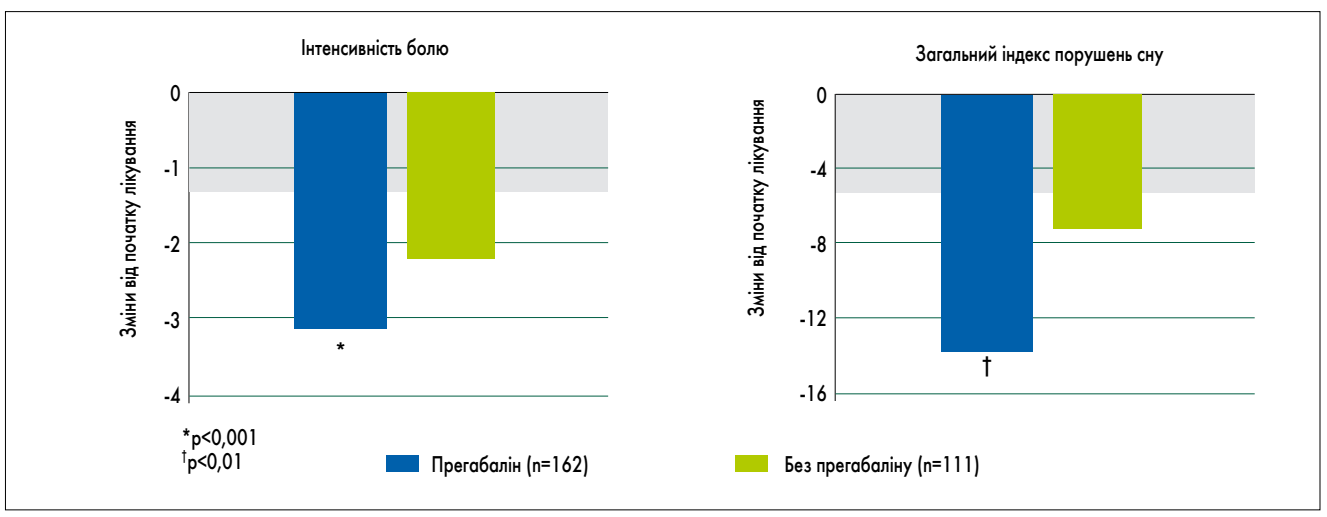


Рис. Вплив прегабаліну на біль і розлади сну в пацієнтів з раковим нейропатичним болем (адаптовано з A. Manas et al., 2011)

Основні принципи медикаментозного лікування болю в онкологічних хворих (Всесвітня організація охорони здоров'я, 1986, 1996)

- ✓ Послідовне застосування аналгетиків різних груп – від ненаркотичних і нестероїдних протизапальних препаратів до слабких і сильних опіоїдів – відповідно до «сходів ВООЗ»; перехід на наступну «сходинку» здійснюється у разі недостатнього ефекту застосованого препарату в максимальній переносимій дозі та/або розвитку побічних ефектів.
- ✓ Індивідуальний підбір доз аналгетиків, моніторинг ефективності та безпеки лікування.
- ✓ Регулярний прийом/введення аналгетика з метою запобігання виникненню болю; застосування аналгетика «на вимогу» потребує значно вищих доз лікарських засобів і чинить негативний психологічний вплив.
- ✓ **Активне застосування ад'ювантних аналгетиків (антиконвульсантів, антидепресантів та ін.) на будь-якій «сходинці» знеболення** з урахуванням патофізіології болю (ноціцептивний або нейропатичний) і його локалізації (вісцеральний або кістково-суглобовий).
- ✓ Пріоритетне застосування неінвазивних форм лікарських засобів; перевагу слід надавати пероральному шляху введення як найбільш ефективному, простому, зручному і найменш болючому для більшості пацієнтів.

K.-F. Sjolund і співавт. (2013) вивчали ефективність і безпеку прегабаліну у лікуванні ракового болю в кістках. У дослідженні 152 дорослих пацієнти з кістковими метастазами рандомізували для прийому прегабаліну в індивідуально підібраній дозі (100-600 мг/добу) або плацебо додатково до опіоїдних аналгетиків. Прегабалін значно ефективніше за плацебо зменшував біль і покращував сон.

Г.Р. Абузарова і Б.М. Прохоров (2008) продемонстрували, що в пацієнтів з НРБ прегабалін значно зменшує інтенсивність болю вже на 3-й день лікування з подальшим посиленням знеболювального ефекту на 7 і 14-й день.

У настановах Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP, 2010), Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS, 2010), Американської академії неврології (AAN, 2011), інших національних і міжнародних організацій (CPS, 2014; CREST, 2008; SFETD, 2014 та ін.) прегабалін рекомендується як препарат першої лінії терапії нейропатичного болю.

Європейське товариство клінічної онкології (ESMO) рекомендує застосовувати прегабалін для лікування пацієнтів з НРБ (L. Jost, F. Roila, 2008).

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2018), при лікуванні НРБ початкова доза прегабаліну має становити 25 мг на ніч з наступним підвищенням частоти прийому до 2-3 разів на день. Дозу підвищують на 50-100% через кожні 3 дні до досягнення максимальної добової дози 600 мг. У пацієнтів похилого віку та/або з тяжким загальним станом дозу слід підвищувати повільніше.

Таким чином, прегабалін продемонстрував високу ефективність у лікуванні нейропатичного больового синдрому в хворих онкологічного профілю на всіх «сходинках» ВООЗ. Перевагами прегабаліну є високий профіль безпеки, швидкий початок дії, лінійна фармакокінетика та чіткий дозозалежний ефект, відсутність значущих фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів. У пацієнтів з НРБ прегабалін забезпечує швидке (на 3-7-й день) і стійке полегшення больового синдрому, зменшення тривожності та покращення сну. Застосування прегабаліну дозволяє відмовитись від раннього призначення сильних опіоїдів або зменшити їх дозу та отримати стабільну аналгезію протягом тривалого часу.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Особливості взаємодії з тяжкохворими пацієнтами

Проект для молодших спеціалістів із медичною освітою

Догляд за онкологічними та іншими тяжкохворими пацієнтами – трудомісткий процес, який вимагає від медичної сестри не тільки загальних знань про перебіг хвороби та основні засади її лікування, поінформованості та обміну досвідом щодо варіантів терапії, особливостей догляду, а й вміння створити сприятливий для хворого психологічний клімат, полегшити його душевні переживання.

В Україні у 2018 році заплановано проведення серії семінарів «Особливості взаємодії з тяжкохворими пацієнтами» у рамках Всеукраїнського міждисциплінарного медичного соціально-освітнього проекту для молодших спеціалістів із медичною освітою, які працюють із тяжкохворими пацієнтами, – «Людина та ліки: паліативна допомога». Семінари, які відбулися у Черкасах, Львові та Києві, вже відвідали медсестри спеціалізованих відділень медичних установ. Планується їх проведення в інших містах України.

Організатором проекту є Громадська спілка «Українська асоціація міждисциплінарної медицини» (ГС УАММ). Це добровільне громадське об'єднання, одне з основних завдань діяльності якого – сприяння поширенню знань із різних напрямів медицини шляхом реалізації науково-освітніх програм. До проекту залучені різні компанії, у тому числі фармацевтична компанія Takeda. Проект має на меті підвищення рівня знань і удосконалення навичок взаємодії медичних сестер із тяжкохворими пацієнтами та розрахований на молодших спеціалістів із медичною освітою відділень гематології, хіміотерапії, паліативної допомоги та інших.

У заходах проекту беруть участь спеціалісти у різних галузях медицини задля того, щоб донести основні постулати та оновлені дані щодо сучасних вимог до роботи медичної сестри з профілактики внутрішньолікарняних інфекцій, догляду за венозним доступом, а також щодо психологічних аспектів роботи з тяжкохворими пацієнтами. Один із таких заходів проведено 20 червня у Національному інституті раку (м. Київ).

Кандидат хімічних наук Людмила Володимирівна Солошонок розповіла про підходи до профілактики внутрішньолікарняних інфекцій та стандарти обробки рук у сестринській практиці.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку у світі реєструють понад 1,4 млн випадків інфекцій, пов'язаних із неналежним наданням медико-санітарної допомоги. Приблизно у 60% випадків такі інфекції передаються через руки, тому гігієна рук – це важливий аспект зниження поширеності внутрішньолікарняних інфекцій.

Середній медичний персонал працює з біологічними рідинами, тому складає групу високого ризику зараження такими тяжкими інфекціями, як вірусні гепатити В, С та ВІЛ. Хоча ці збудники передаються переважно парентеральним шляхом, вони також можуть проникати в організм людини через мікропошкодження шкіри. При цьому медичні рукавички не гарантують абсолютного захисту.

Доповідач зауважила, що належна гігієна рук – це використання спеціального (професійного) рідкого мила для миття рук, гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук, носіння медичних рукавичок та догляд за шкірою рук за допомогою кремів та лосьйонів. З огляду на це на робочому місці медичної сестри мають бути: дозатор рідкого мила (в операційній залі – ліктьовий або сенсорний дозатор),

умивальник із гарячою і холодною водою, дозатори – з антисептиком, із захисним кремом, для одноразових рушників та ємність для збору використаних рушників.

Миття рук, навіть із використанням миючих засобів, розроблених спеціально для ліквідації транзиторних мікроорганізмів (антисептичного мила, лосьйону тощо), здебільшого не забезпечує необхідний рівень зменшення кількості патогенних збудників. Загальновизнано, що ефективним засобом знезараження рук є обробка спиртовими антисептичними засобами шляхом їх втирання.

Л.В. Солошонок нагадала присутнім, що у методичних рекомендаціях ВООЗ та директивних документах МОЗ України з хірургічної та гігієнічної обробки рук представлено шість стадій обробки кистей рук антисептиком згідно з методикою Європейського стандарту EN1500:

1. Долоня до долоні, включаючи зап'ястя.
2. Права долоня на тильну сторону лівої кисті та ліва долоня на тильну сторону правої кисті.
3. Долоня до долоні з перехрещеними пальцями.
4. Зовнішня сторона пальців на протилежній долоні з перехрещеними пальцями.
5. Колоподібне втирання лівого великого пальця у закритій долоні правої руки та навпаки.
6. Колоподібне втирання зімкнутих кінчиків пальців правої руки на лівій долоні та навпаки.

Кожний рух здійснюється 6 разів. Особливу увагу слід приділити великим пальцям, «лініям життя» і шкірі між пальцями.

Загальними вимогами до стану рук персоналу медичних та фармацевтичних закладів є:

- чисті та коротко підрізані нігті (не довше кінчиків пальців), нігті не мають бути обламані або обкусані. Більшість мікроорганізмів на руках людини концентруються саме на кінчиках пальців, тому довгі нігті заважають належній антисептиці рук;
- відсутність лаку на нігтях або накладених нігтів. Мікротріщини, що можуть бути на лакованій поверхні нігтів та під штучними нігтями, створюють ідеальні умови для колонізації патогенних збудників;
- відмова від полірування нігтів, бажано не тільки під час робочої зміни, а й у домашніх умовах, оскільки мікрочастки після полірування нігтів зберігаються на руках до 4 днів;
- відсутність на руках обручок, каблучок, перснів, браслетів, годинників (зокрема, під медичними рукавичками) під час їх антисептичної обробки та надалі при проведенні хірургічних втручань, медичних процедур тощо.

Миття рук слід здійснювати лише для видалення видимих забруднень, та навіть у цьому разі потрібно ретельно висушити руки або дати їм як слід висохнути, перш ніж розпочати антисептичну обробку. Оптимальним вважається проводити антисептику рук не раніше ніж через 10 хв після їх контакту з водою.

Як зазначила Л.В. Солошонок, у практиці гігієни рук часто зустрічаються системні помилки, які можна розділити на дві групи: 1) помилки, пов'язані із ситуаційною поведінкою і визначенням пріоритетів; 2) помилки, яких припускаються безпосередньо під час проведення процедури обробки рук (технічні помилки). До першої групи належать такі: ототожнення процедури миття з процедурою антисептики рук; нехтування правилами підготовки рук до обробки; використання непрофесійних засобів для миття рук; нехтування доглядом за шкірою рук та ін. Основними технічними помилками є такі: некоректний відбір із дозатора засобу для обробки рук (торкання пальцями рук до випускного отвору дозатора, захоплення ліктьового важеля долонею); миття рук у гарячій воді та за допомогою щітки; миття рук довше 1 хв; некоректне висушування рук після процедури; проведення антисептичної обробки вологих після миття рук; відбір недостатньої кількості антисептичного засобу; зрошення антисептиком замість втирання; пропуски при втиранні антисептичного засобу; надягання медичних рукавичок на вологі після обробки руки; висушування рук за допомогою сушарок, рушників, серветок після нанесення антисептичного засобу; використання захисних кремів для рук менш ніж за 10 хв до проведення антисептики рук або надягання медичних рукавичок.

У рамках семінару Л.В. Солошонок провела майстер-клас, приділивши особливу увагу правильній техніці втирання у шкіру рук спиртовмісного антисептичного засобу, який містив спеціальну флуоресцентну домішку. Після втирання засобу руки підносили під ультрафіолетову лампу контрольного боксу, який дає можливість візуально оцінити якість антисептичної обробки. За результатами контролю техніки обробки рук учасники отримали «паспорт рук» із визначенням персональних проблемних ділянок при втиранні спиртового розчину для того, щоб у майбутньому приділяти їм особливу увагу.

Незважаючи на те що з темою наступної доповіді «Венозний доступ і внутрішньовенна терапія: сучасні вимоги до роботи медичної сестри» аудиторія добре обізнана, актуальна інформація та цінні практичні поради, якими поділилася **співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, кандидат медичних наук Катерина Сергіївна Філоненко**, викликали великий інтерес та зацікавленість новинками.

К.С. Філоненко розглянула основні парентеральні шляхи введення лікарських засобів – ті, які застосовують найчастіше або які покращують якість життя тяжкохворих пацієнтів. Внутрішньовенний шлях введення препаратів застосовується тоді, коли ентеральний шлях протипоказаний, наприклад, через порушення всмоктування або якщо це передбачає лікування хвороби чи застосування препарату.

Доповідач розповіла про вимоги з догляду за периферичними венозними катетерами (ПВК), використання яких є найбільш ефективним методом за необхідності тривалого введення ліків, та нагадала, що за можливості ПВК слід використовувати постійно (у режимі 24/7). Якщо ж це неможливо, катетер промивають фізіологічним розчином об'ємом не менше двократного об'єму катетера та додаткових пристроїв (мінімум – 2 мл). Необхідно використовувати лише однократно приготовлений розчин та шприц об'ємом ≥10 мл (шприц меншого об'єму створює занадто високий тиск). Промивання ПВК здійснюють перед встановленням, перед та після інфузій, перед та після забору крові або у разі, якщо катетер не використовується, – принаймні кожні 24 год. Промивання рекомендовано проводити з паузами (старт – стоп – старт).

Застосування ПВК може супроводжуватися такими ускладненнями: зміною положення катетера, оклюзією (шкіра холодна, зморшкувата, потовщена, гаряча, болісна, наявні почервоніння, некроз, пухирі, набряк, підтікання рідини, змінена швидкість), флебітом (почервоніння, набряк, біль, пальпується ущільнена вена), системною інфекцією (озноб, лихоманка, тахікардія, зниження тиску, нудота/блювання, слабкість).

Альтернативою ПВК є центральний венозний доступ. Існує декілька типів центральних венозних катетерів. Нетунельовані венозні катетери фіксуються в місці їх входу у шкіру, катетер безпосередньо проникає через шкіру і стінку вени. Тунельовані катетери проходять у тунелі під шкірою від місця їх входу у шкіру до віддаленої ділянки, де вони проникають у вену. Проведення катетера у шкірному каналі знижує ризик розвитку інфекції та забезпечує більш міцну фіксацію.

Для забезпечення тривалого доступу (інколи до 5 років або до 3000 проколів) дедалі частіше використовують порт-систему, яку повністю імплантують під шкіру. Медичні препарати вводять у порт-систему через прокол шкіри. Деякі порт-системи мають резервуар, який можна заповнити також черезшкірним доступом; після заповнення камери медичний препарат повільно виділяється у кровообіг. Порт-катетер майже непомітний, тому його наявність набагато менше впливає на повсякденну активність пацієнта. Крім того, периферично імплантований центральний венозний катетер (Peripherally Inserted Central Catheter, PICC) є малоінвазивним пристроєм тривалого венозного доступу. Катетер імплантують у поверхневу підшкірну вену руки. Його дистальний кінець розміщується у кавоатріальному з'єднанні, забезпечуючи центральний венозний доступ. Імплантацію PICC-катетера проводять із дотриманням максимального стерильного бар'єра під обов'язковим контролем УЗД із наступною верифікацією розміщення кінчика катетера.

Доповідач розглянула особливості догляду та роботи з цими видами венозного доступу, а також відповіла на запитання присутніх, оскільки їх дедалі частіше застосовують у практиці, проте поки що немає локальних рекомендації щодо їх застосування.

Майстер-клас «Психологічні аспекти роботи з тяжкохворими пацієнтами» провів досвідчений психолог, **тренер Агентства медичного маркетингу Павло Ковальський.**

Діагноз «рак» – надзвичайно сильний стрес для будь-якої людини, що призводить до активації різних психологічних реакцій. Процес переживання ситуації хвороби має кілька закономірних етапів, які характеризуються різними емоційною та когнітивною складовими.

Кожен із цих етапів диктує необхідність організації взаємодії з пацієнтом відповідно до цих особливостей, тому розуміння фаз переживання хвороби є важливим інструментом налагодження контакту в системі «лікар – пацієнт» або «медична сестра – пацієнт».

Під час майстер-класу медичні сестри мали можливість не тільки дізнатися про теоретичні основи поведінки хворого на різних етапах діагностики та лікування, а й долучитися до дискусії, активно обговорити і запропонувати свої варіанти відповіді та поведінки у складних ситуаціях, проаналізувати плюси та мінуси можливих варіантів.

Павло Ковальський розповів, що більшість онкологічних хворих проходить через п'ять основних фаз психологічної реакції:

- **фаза заперечення захворювання** – типова: пацієнт не вірить, що у нього потенційно смертельна хвороба, він починає ходити від фахівця до фахівця, перевіряючи отримані дані, робить аналізи в різних клініках;
- **фаза протесту** характеризується вираженою емоційною реакцією, агресією, спрямованою на лікарів, суспільство, родичів, гнівом, нерозумінням причин хвороби: «Чому це сталося саме зі мною?», «Як це могло статися?»;
- **фаза торгу**, або **аутосугестивна фаза**, для якої характерні спроби «виторгувати» якомога більше часу життя у найрізноманітніших інстанцій, різке звуження життєвого горизонту людини, хворий може звертатися до вищих сил, використовувати різні способи подовжити життя за принципом «якщо я зроблю це, чи подовжить це моє життя?»;
- **фаза депресії**, на відміну від попередніх, може бути тривалою, пацієнт усвідомлює всю тяжкість своєї життєвої ситуації, у нього опускаються руки, він припиняє боротися, залишає свої звичні справи, уникає друзів, усамітнюється та оплакує свою долю;
- **раціональна психологічна реакція** – це п'ята фаза, хоча до неї доходить далеко не кожний пацієнт, хворий мобілізує свої сили, щоб, незважаючи на захворювання, продовжувати жити з користю для рідних та близьких.

Перелічені стадії не завжди слідують у вказаній послідовності. Пацієнт може зупинитися на якійсь стадії або навіть повернутися на попередню. Однак знання цих стадій є необхідним для правильного розуміння того, що відбувається в душі людини, яка зіткнулася з тяжкою хворобою, і вибору оптимальної стратегії взаємодії з нею.

Під час майстер-класу тренер моделював різні ситуації та допомагав його учасникам побудувати такий діалог, який може дати пацієнту відчуття розуміння та впевненості у тому, що він не залишився сам на сам зі складною життєвою ситуацією, його долею переймаються, його підтримують і за його життя триває запекла боротьба.

* * *

Сучасне лікування онкологічних пацієнтів – складний процес, в якому беруть участь мультидисциплінарна команда лікарів різних спеціальностей, середній медичний персонал, психологи, соціальні працівники та ін. Сьогодні медична сестра – вже не технічний виконавець призначень лікаря, а його висококваліфікований помічник із догляду та забезпечення високого рівня надання медичної допомоги. Очевидно, що життя онкологічного хворого подовжують не тільки радикальні хірургічні втручання та застосування лікарських препаратів, а й професійний догляд та створення комфортної психологічної обстановки. З огляду на специфіку роботи з онкологічними пацієнтами для медичної сестри дуже важливі спеціальні професійні знання і навички, зокрема, щодо проведення хіміо- і променевої терапії, паліативного лікування, реабілітації, надання психотерапевтичної допомоги пацієнтам та членам їх родин, а також забезпечення кваліфікованого догляду з дотриманням техніки проведення маніпуляцій.

Цей семінар став прикладом того, як підвищення рівня знань медичних сестер, їх професійної майстерності створює реальні можливості для дотримання стандартів надання медичної допомоги, забезпечення гарантій якості лікування, діагностики та догляду, обміну досвідом роботи із тяжкохворими пацієнтами.

Підготувала ***Валентина Павленко***

НОВИНИ

Роботизированные операции в онкоурологии: результаты двух рандомизированных исследований

Робот-ассистированные операции все шире используются в лечении онкоурологических заболеваний. Сторонники использования робота заявляют о снижении частоты осложнений, улучшении качества жизни, сокращении времени операции и пребывания пациента на больничной койке, об удобстве для самого хирурга, и все это – при равной эффективности со стандартными нероботизированными вмешательствами. Противники с точностью наоборот утверждают: частота осложнений может расти, возможности расширенных операций ограничены, отдаленные результаты негативны и экономически игра не стоит свеч.

Недавно в журналах Lancet и Lancet Oncology были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы, посвященных данной проблеме.

В исследовании RAZOR [1] сравнивалась эффективность робот-ассистированной радикальной цистэктомии и открытой радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря стадии T1-4, N0-1, M0. В настоящий момент открытая цистэктомия является стандартом лечения этой группы пациентов. Задачей исследования с дизайном non-iferiority было показать равную выживаемость без прогрессирования (ВБП) при проведении роботизированной операции и открытой цистэктомии.

350 пациентов с цитологически подтвержденным раком мочевого пузыря и отсутствием открытых операций в анамнезе были стратифицированы и рандомизированы в соотношении 1:1 в группы робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ, n=176) и открытой радикальной цистэктомии (ОРЦ, n=174). Стоит отметить, что 10% больных по разным причинам не была выполнена РАРЦ и у 5% больных применялись другие варианты хирургических вмешательств. Во второй группе 12% больных не выполнялась ОРЦ, а одному пациенту вместо ОРЦ была проведена РАРЦ. В связи с этим для чистоты анализа оценке подлежали данные 302 пациентов (150 – из группы РАРЦ и 152 – ОРЦ). Большинство больных были мужчинами, имели стадии T1 и T2, ECOG статус 0 и получали периоперационную или неоадъювантную терапию. Группы были хорошо сбалансированы по этим и другим факторам.

Первичной конечной точкой была 2-летняя ВБП. Данный показатель составил 72,3% в группе РАРЦ и 71,6% в группе ОРЦ. ВБП между группами отличалась всего на 0,7%, а в доверительном интервале различия составили от 9,6 до 10,9%, что было меньше запланированной границы в 15%. Значение $p_{non\text{-}inferiority}$=0,001 подтвердило отсутствие статистически достоверных различий в 2-летней ВБП у пациентов обеих групп. Следовательно, проведение РАРЦ было равнозначным по эффективности ОРЦ. Частота местных рецидивов была невысокой (3-4%) и также не отличалась между группами (p=0,54). У 22% больных в группе РАРЦ и у 23% в группе ОРЦ были выявлены отдаленные метастазы. На момент анализа данных от рака мочевого пузыря погибли 19% больных, которым была выполнена РАРЦ, и 21% больных, которым была выполнена ОРЦ.

Частота всех нежелательных явлений составила 67 и 69% в группах РАРЦ и ОРЦ соответственно. Наиболее частыми осложнениями в этих группах были инфекции мочеполовой системы (35% по сравнению с 26%) и послеоперационная кишечная непроходимость (22% по сравнению с 20%). У больных из группы РАРЦ кровопотеря была достоверно меньше (p<0,0001), равно как и необходимость в гемотрансфузиях (p=0,0002). Больные после РАРЦ меньше находились на больничной койке (p=0,0216).

Авторы сделали вывод, что роботизированная цистэктомия обладает сравнимой эффективностью со стандартной открытой цистэктомией и может использоваться в онкоурологической практике.

Во втором исследовании [2] сравнивалась эффективность робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии (РАЛП) и открытой радикальной позадилонной простатэктомии (ОРПП). Критериями включения были мужской пол, возраст 35-70 лет, клинически локализованный рак предстательной железы, выбор в качестве лечебной опции хирургического метода. 326 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу РАЛП (n=163) или ОРПП (n=163). Главными целями этого исследования были оценка мочеиспускания и сексуальной функции в группах за период 6, 12 и 24 мес с использованием модели EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite), а также прогрессирования болезни (биохимический рецидив или рецидив, подтвержденный инструментально). Размер выборки был рассчитан на основании различий за 24 мес.

Через 24 мес анализу подлежали данные 150 мужчин в группе РАЛП и 146 мужчин в группе ОРПП. Достоверных различий между группами в нарушении мочеиспускательной и сексуальной функций не было ни за 6, ни за 12, ни за 24 мес. Частота биохимических рецидивов при оценке равнозначности была одинаковой, но при использовании теста превосходства отличалась в пользу РАЛП (3% по сравнению с 9% в группе ОРПП; p=0,0199). Группы оказались эквивалентными по частоте прогрессирования болезни, установленного инструментально (p=0,2956). К результатам оценки частоты прогрессирования нужно относиться осторожно, так как группы не были сбалансированы по видам терапии в случае развития рецидивов после хирургического лечения.

Тем не менее, авторы заключают, что роботизированная простатэктомия представляется подходом, сопоставимым со стандартной простатэктомией, при этом являясь менее инвазивной процедурой, что важно для пациентов и проще для выполняющих ее врачей.

Литература

1. Dipen J. Parekh et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet, Vol. 391, N 101 39, p. 2525-2536.
2. Geoffrey D. Coughlin et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. The Lancet Oncology, published online first 12 July 2018.

https://rosoncoweb.ru

Подготовил ***Алексей Терещенко***

А.В. Калмикова

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

Клінічні та морфологічні особливості первинних CD30+ лімфопроліферативних захворювань шкіри

Випадки з клінічної практики дерматопатолога

Т-клітинні лімфоми шкіри (ТКЛШ) – це широка група захворювань, яка включає різні нозології, що характеризуються специфічними клінічними проявами, морфологічними змінами та прогнозом. Лімфоматоїдний папульоз (ЛП) і первинна анапластична великоклітинна лімфома шкіри (ПШ-АВЛ) є складовими одного патологічного процесу та мають подібні морфологічні та імуногістохімічні характеристики, проте різну клінічну картину [1].

Наявність пограничних станів, коли у пацієнта спостерігаються прояви обох захворювань, підтверджує цю теорію. Тому в новій класифікації лімфом шкіри [2] ЛП і ПШ-АВЛ включені у групу первинних CD30+ лімфопроліферативних захворювань, що характеризуються експресією на поверхні клітин антигена CD30 та, незважаючи на агресивні морфологічні ознаки, мають сприятливий прогноз. CD30 також експресується при низці інших ТКЛШ, тому діагностика таких станів потребує повного імунофенотипування клітин інфільтрату та ретельної клініко-морфологічної кореляції.

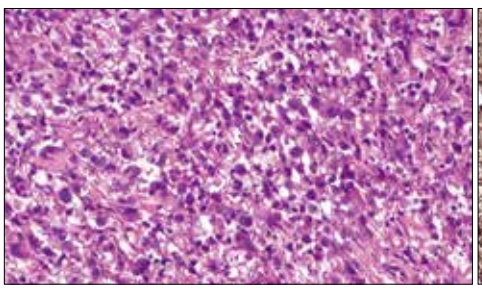
Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 32 роки, звернулася в лікарню зі скаргами на пухлину з виразкою (рис. 1А), що виникла кілька місяців тому. Пацієнтка також відзначала появу папул та вузлів (рис. 1Б), що іноді супроводжувалися виразкуванням, а згодом самостійно загоювалися з утворенням нормотрофічних рубців. Загальний стан пацієнтки на момент огляду задовільний. Хворій проведено біопсію, за результатами якої виявлено такі зміни (рис. 1В): у дермі спостерігався набряк та дифузний лімфоцитарний інфільтрат із малих та середніх лімфоцитів зі значною домішкою великих клітин, які мали гіперхромні великі ядра, визначалась велика кількість фігур мітозів. Дані імуногістохімічного дослідження: клітини пухлини CD4, CD30-позитивні, частина клітин – CD3-позитивні та ALK-негативні (останні не представлені на рисунку) (рис. 1Г-Е).

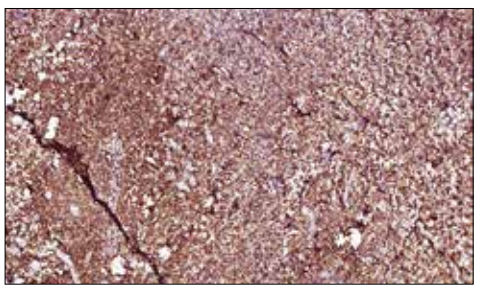
Після того, як на підставі клініколабораторних даних було виключено системну АВЛ, за морфологічними змінами та імунофенотипом клітин пухлини діагностовано ПШ-АВЛ, однак, враховуючи клінічний перебіг та наявність висипки, що самостійно загоювалася та з'являлася знову, цей випадок захворювання можна віднести до пограничних станів, коли у пацієнта наявні прояви як ПШ-АВЛ, так і ЛП.

Клінічна картина (А)

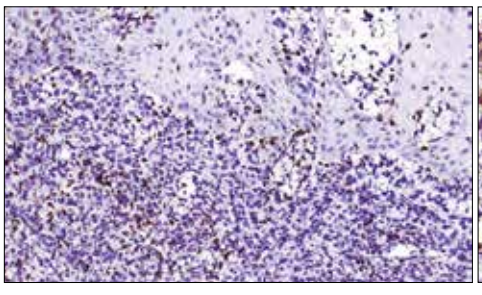
Клінічна картина (Б)



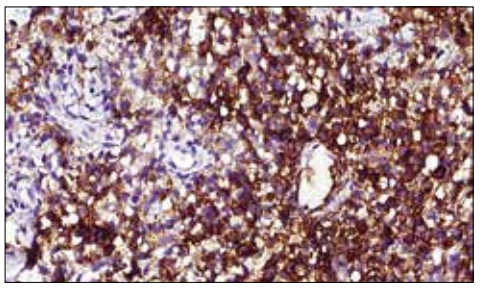
Забарвлення гемотоксиліном та еозином (В)



CD4 (Г)



CD3 (Д)



CD30 (Е)

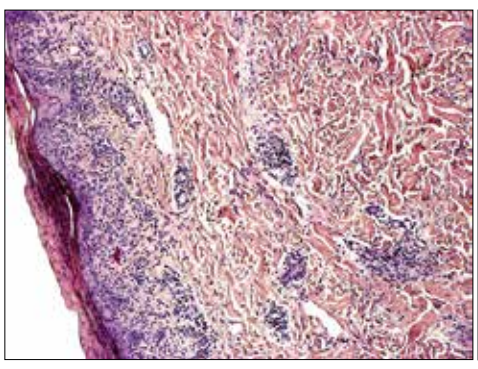
Рис. 1. Клінічні, морфологічні та імуногістохімічні характеристики захворювання

Клінічний випадок 2

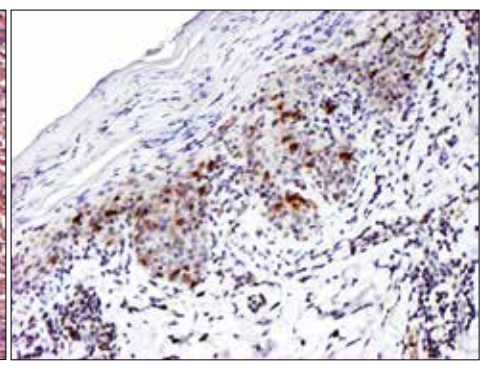
Пацієнтка, 52 роки, мала скарги на папуло-некротичний висип на тулубі, який суб'єктивно не турбував (рис. 2А-Б), відзначала появу нових елементів висипу з одночасним регресуванням старих. Клінічний діагноз – *pityriasis lichenoides et varioloformis acuta*. Морфологічні ознаки захворювання – зливний парата гіперкератоз, визначалися лейкоцити у паракератотичних масах. У базальних відділах епідермісу спостерігається інтерфейс-дерматит із наявністю цитоїдних тілець та сателітних некрозів кератиноцитів (рис. 2В). При імуногістохімічному дослідженні серед клітин інфільтрату виявлено CD30+ клітини (рис. 2Г). На підставі наявності характерної клінічної картини та морфологічних змін встановлено діагноз лімфоматоїдного папульозу (тип В).

Клінічна картина (А)*

Клінічна картина (Б)*



Забарвлення гемотоксиліном та еозином (В)



CD30 (Г)

Рис. 2. Клінічні, морфологічні та імуногістохімічні характеристики захворювання

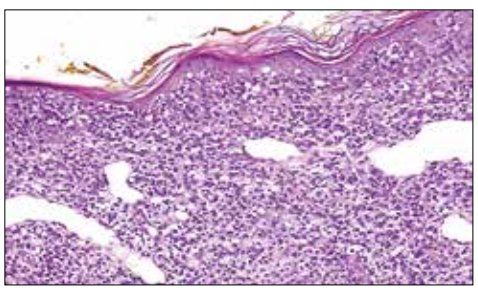
*Примітка: *– клінічні фото надано лікарем-дерматологом Кузенко Іриною Іллівною, Івано-Франківський шкірно-венерологічний диспансер.*

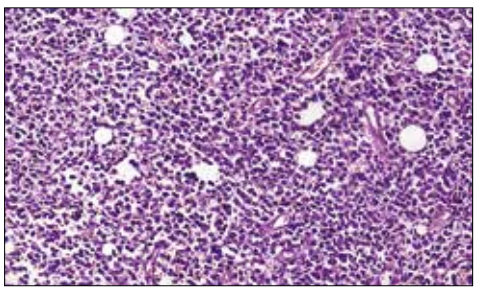
Клінічний випадок 3

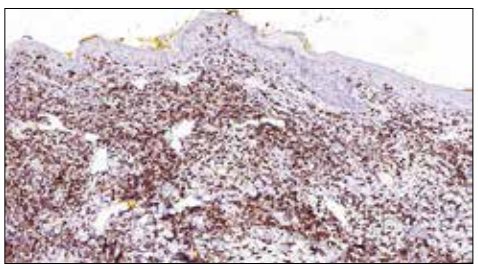
Пацієнтка, 72 роки, звернулася в лікарню зі скаргами на плями на шкірі, які спостерігалися протягом тривалого періоду та суб'єктивно не турбували до останнього часу, проте кілька місяців тому на місці плям з'явилися спочатку бляшки, а згодом – виразки (рис. 3А-Б). При біопсії в дермі спостерігався щільний лімфоцитарний інфільтрат переважно із малих та середніх лімфоцитів зі значною домішкою великих гіперхромних клітин, що розміщувались як у поверхневих, так і у глибоких відділах дерми з поширенням у підшкірну жирову клітковину (рис. 3В-Г). Визначено також виражений епідермотропізм клітин інфільтрату з формуванням в епідермісі дрібних скупчень (мікроабсцесів Потріє) (рис. 3В). Імунофенотип клітин інфільтрату – CD3+, CD4+ та CD30+, CD7-, CD8-, ALK-. Приблизно 80% клітин пухлини Ki-67-позитивні (маркер проліферації; рис. 3Д-М). На підставі наявної морфологічної картини та визначення імунофенотипу клітин пухлини, а також клінічних даних діагностована великоклітинна трансформація грибоподібного мікозу.

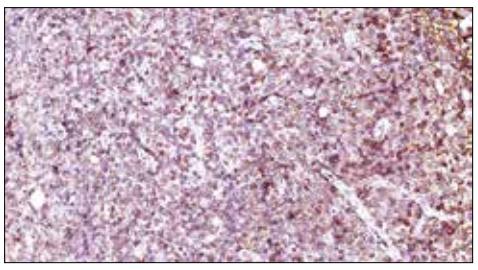
Клінічна картина (А)

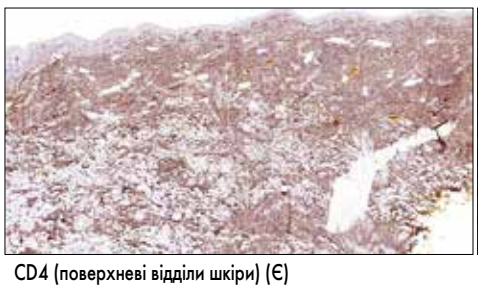
Клінічна картина (Б)


Забарвлення гемотоксиліном та еозином (В)

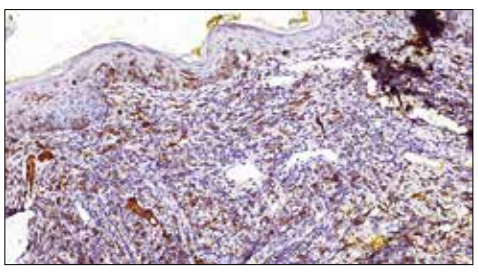

Забарвлення гемотоксиліном та еозином(Г)

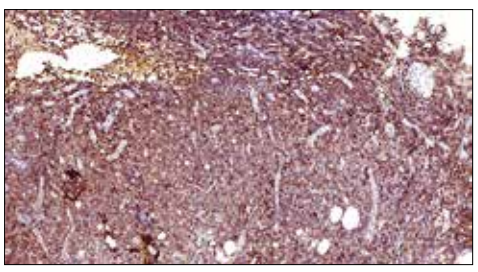

CD3 (поверхневі відділи шкіри) (Д)

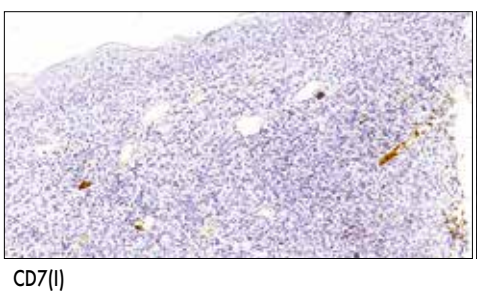

CD3 (глибокі відділи шкіри)(Е)

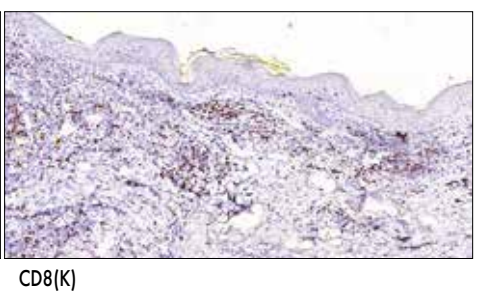

CD4 (поверхневі відділи шкіри) (Є)

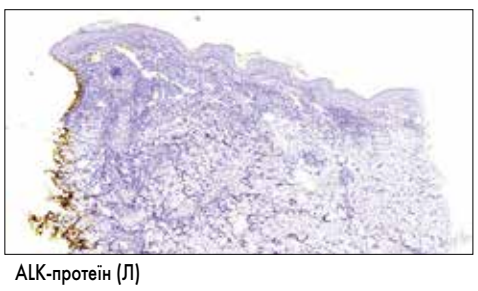
CD4 (глибокі відділи шкіри)(Ж)


CD30 (поверхневі відділи шкіри)(З)


CD30 (глибокі відділи шкіри)(И)


CD7(І)


CD8(К)


ALK-протеїн (Л)

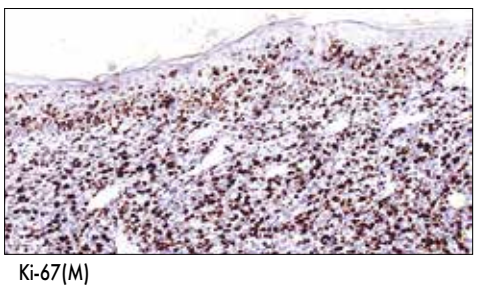

Ki-67(М)

Рис. 3. Клінічні, морфологічні та імуногістохімічні характеристики захворювання

Обговорення

ТКЛШ – широка група захворювань, яка включає різні нозології, що характеризуються специфічними клінічними проявами, морфологічними змінами та прогнозом [2] (табл. 1).

Таблиця 1. **Класифікація лімфом шкіри WHO-EORTC із первинною шкірною маніфестацією [3]**

Т-клітинні та NK-клітинні лімфоми
• Грибоподібний мікоз (*mycosis fungoides*) o Варіанти та підтипи грибоподібного мікозу o Фолікулотропний грибоподібний мікоз
o Педжетоїдний ретикульоз o Гранулематозне провисання шкіри
Синдром Сезарі
Т-клітинна лейкемія/лімфома дорослих
• Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри o ПШ-АВЛ o ЛП
• Панікулітоподібна Т-клітинна лімфома
• Екстранодальна Т/NK-клітинна лімфома, назального типу
• Первинна периферична Т-клітинна ЛШ (некласифікована)
• Первинна агресивна епідермотропна CD8+ Т-клітинна ЛШ (попередня)
• γ/δ Т-клітинна лімфома (попередня)
• Первинна шкірна CD4+ Т-клітинна неоплазія із середніх/малих лімфоцитів (попередня)
В-клітинні лімфоми
• Первинна В-клітинна ЛШ із клітин маргінальної зони
• Первинна В-клітинна лімфома шкіри з клітин фолікулярних центрів
• Первинна дифузна великоклітинна В-клітинна ЛШ, тип ноги
• Первинна дифузна великоклітинна В-клітинна ЛШ, інша інтраваскулярна великоклітинна В-клітинна лімфома
Неоплазії з клітин-попередників
• CD4+/CD56+ гематодермічна пухлина (бластна NK-клітинна лімфома)/бластна плазмоцитоїдна пухлина з дендритичних клітин

Найбільш поширеними у групі ТКЛШ є грибоподібний мікоз та синдром Сезарі, які становлять приблизно 65% усіх випадків. CD30+ лімфопроліферативні захворювання, такі як ЛП та ПШ-АВЛ, – близько 25%. Частота інших лімфом, що зустрічаються значно рідше, становить лише 10% випадків (табл. 2).

Залежно від клінічного перебігу ТКЛШ поділяють на агресивні та індолентні (табл. 3).

Незважаючи на те що грибоподібний мікоз належить до групи індолентних лімфом, при великоклітинній трансформації прогноз цього захворювання значно погіршується [4].

Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри

Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри складають другу за поширеністю групу нозологій серед ТКЛШ [2] (табл. 2). До них належать ПШ-АВЛ, ЛП та пограничні стани.

ЛП та ПШ-АВЛ можуть мати спільні клінічні, морфологічні та імуногістохімічні ознаки. На даному етапі вивчення вважається, що ці захворювання складають спектр одного патологічного процесу [5].

Для встановлення морфологічного діагнозу пацієнтам із підозрою на первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри необхідно проводити біопсію з подальшим імуногістохімічним дослідженням та за необхідності молекулярно-генетичне дослідження для встановлення клональності клітин інфільтрату.

Лімфоматоїдний папульоз

Вперше це захворювання описав W.L. Macaulay в 1968 році [6]. У структурі захворюваності ТКЛШ частка ЛП становить 15%. ТКЛШ уражує осіб усіх вікових груп, середній вік пацієнтів становить 35-45 років. У чоловіків захворювання реєструють частіше, ніж у жінок (1,5:1). ЛП – хронічне доброякісне самолімітуюче захворювання, що характеризується папульозним, папуловузловим чи папуло-некротичним висипом та має рецидивуючий характер. Висип локалізований, як правило, дисеміновано на кінцівках і тулубі пацієнта, однак може мати і згрупований характер, обмежуючись однією локалізацією. Колір елементів висипу варіює від червоного до фіолетового, розмір – від декількох міліметрів до 2 см. Оскільки висип має рецидивуючий характер, із часом у пацієнта починає спостерігатися поліморфізм елементів. У приблизно 50% випадків захворювання висип суб'єктивно не турбує, але іноді наявні свербіння та відчуття печіння. Зазвичай висип зникає протягом 1-4 міс, але може спостерігатися протягом тривалого часу – декілька місяців та навіть років, найдовший зафіксований період його наявності становив близько 40 років [7].

Патогенез ЛП поки що не з'ясований. Декілька авторів висунули припущення про вірусну природу цього захворювання, проте за результатами низки досліджень не встановлено роль Т-лімфотропного вірусу людини типу 1 (HTLV-1), вірусу Епштейна – Барр (EBV) та інших вірусів герпесвірусної групи у патогенезі ЛП. Механізм спонтанної регресії висипу, що спостерігається у частини пацієнтів, до цього часу не встановлений. Найбільш ймовірно, причиною цього феномену є взаємодія CD30 з лігандом CD30, що призводить до апоптозу пухлинних Т-клітин [8].

Таблиця 2. **Частота окремих нозологій групи первинних Т-клітинних лімфом шкіри [2]**

Грибоподібний мікоз Синдром Сезарі	65%
Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри • ЛП (типи A-F, γ/δ-тип, ЛП із реаранжируванням генів 6p25 та ін.) • ПШ-АВЛ	25%
Панікулітоподібна Т-клітинна лімфома Екстранодальна Т/NK-клітинна лімфома, назального типу Первина агресивна епідермотропна CD8+ Т-клітинна ЛШ γ/δ Т-клітинна лімфома Первинна шкірна CD4+ Т-клітинна неоплазія і середніх/малих лімфоцитів	10%

Виділяють 5 основних морфологічних типів ЛП – типи A-E. Нещодавно були описані: 6-й – тип F та рідкісні типи, такі як γ/δ-тип та ЛП із реаранжируванням генів 6p25 [10].

При імуногістохімічному дослідженні у більшості випадків визначаються клітини інфільтрату CD45RO+ та CD4+. Усі форми захворювання характеризуються наявністю CD30+ клітин в інфільтраті, за винятком типу B, який потребує ретельної диференційної діагностики з грибоподібним мікозом. У цьому випадку важливим є проведення клініко-морфологічної кореляції. Типи D, E ЛП у дітей можуть бути CD4-, CD8+. Важливо диференціювати ЛП,

Продовження на стор. 28.

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

Клінічні та морфологічні особливості первинних CD30+ лімфопроліферативних захворювань шкіри

Випадки з клінічної практики дерматопатолога

Продовження. Початок на стор. 26.

який є CD45RO-позитивним, з епідермотропною CD8+ ТКЛШ, яка зазвичай CD45RO- [2]. Окрім цього, при проведенні диференційної діагностики слід враховувати можливість наявності станів, перелічених у таблиці 4.

Слід зазначити, що характер клінічного перебігу не залежить від морфологічного підтипу захворювання. Його визначення має важливе значення для проведення диференційної діагностики та оцінки прогнозу, оскільки підтипи В та С асоційовані з розвитком вторинних гематологічних пухлин [11].

Первинна анапластична великоклітинна лімфома шкіри

ПШ-АВЛ характеризується наявністю солітарної пухлини розміром >2 см у діаметрі, яка швидко росте та супроводжується виразкуванням. Іноді трапляються багатовогнищеві форми захворювання. Незважаючи на агресивний клінічний перебіг ПШ-АВЛ, пацієнти мають добре самопочуття, у них не спостерігаються симптоми системного ураження (температура, слабкість, підвищена пітливість, зменшення маси тіла та ін.). Наявність цих симптомів має велике значення, тому що вкрай важливим у діагностиці ПШ-АВЛ є виключення можливого вторинного ураження шкіри внаслідок системної АВЛ. Близько 20% пацієнтів із системною АВЛ мають вогнища вторинного ураження шкіри [12].

При морфологічному дослідженні захворювання характеризується щільним лімфоцитарним інфільтратом з анапластичною морфологією: клітини мають рясну еозинофільну цитоплазму та великі, плеоморфні, гіперхромні ядра, деякі мають форму підкови та велике еозинофільне ядерце. Для встановлення діагнозу ПШ-АВЛ щонайменше 75% клітин пухлини мають бути CD30-позитивними. При шкірних формах захворювання кіназа анапластичних лімфом (ALK) зазвичай негативна, однак це не має бути вирішальною ознакою при диференціюванні зі системною АВЛ, оскільки близько 50% цих пухлин є ALK- [13]. Шкірний лімфоцитарний антиген (CLA) при ПШ-АВЛ, як правило, позитивний, натомість епітеліальний мембранний антиген (EMA) – негативний [14].

Проводити диференційну діагностику необхідно зі системною АВЛ, ЛП, великоклітинною трансформацією грибоподібного мікозу та іншими лімфомами, клітини яких можуть експресувати на своїй поверхні CD30 антиген (у тому числі з вторинним ураженням шкіри при лімфомі Ходжкіна), а також із реактивними запальними реакціями.

Пограничні стани

До пограничних станів належать випадки захворювання, якщо диференціювати ЛП та ПШ-АВЛ неможливо. За результатами ретельного і тривалого спостереження пацієнта можна більш точно визначити, яке з цих захворювань має місце.

Прогноз захворювання

Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри мають сприятливий прогноз. Десятирічна виживаність становить 85-100% [14]. При веденні таких пацієнтів слід враховувати, що ЛП може бути асоційований з розвитком вторинних гематологічних пухлин. Найчастіше спостерігаються грибоподібний мікоз та АВЛ [11].

Залежно від діагностованої форми захворювання клінічна тактика при лікуванні ТКЛШ та прогноз значно відрізняються порівняно з нодальною формою. Наприклад, на відміну від останньої, ПШ-АВЛ не потребує агресивного лікування, тому встановлення точного діагнозу є запорукою вибору правильної тактики ведення пацієнта.

Загальні відомості про антиген CD30

Антиген CD30 (кластер диференціювання 30) – трансмембранний глікопротеїн 1 типу, який належить до суперсімейства рецепторів фактора некрозу пухлини 8 (TNFRSF8). Вперше цей рецептор був описаний у клітинах лімфоми Ходжкіна, згодом аналогічний антиген виявлено у низці неходжкінських лімфом, у тому чмслі ПШ-АВЛ.

CD30 – мембранний цитокіновий рецептор, що з'являється на поверхні мітогенактивованих Т- та деяких В-лімфоцитів. Експресія CD30 потребує активації сигнального шляху CD28 чи рецептора інтерлейкіну 4 [15, 16].

CD30 взаємодіє з лігандом CD30 (CD30L, CD153, TNFSF8) – мембранним глікопротеїном 2 типу, що також належить до суперсімейства TNF та експресується на активованих Т-лімфоцитах, переважно на поверхні CD4+ клітин – Т-хелперах 1 та 2 типу, а також на поверхні В-лімфоцитів та деяких інших імунокомпетентних клітин, у тому числі антигенпрезентуючих клітин [17]. Активація сигнального шляху CD30 призводить до активації ядерного фактора NF-κB як шляхом активації TNF-рецептор-асоційованого фактора 2 (TRAF), так і через незалежний від цього фактора шлях, що може пригнічувати активність ефекторних клітин, стимулювати апоптоз або, навпаки, призводити до виживання клітин залежно від типу залучених до активації клітин та активованих сигнальних шляхів [18, 19].

Таблиця 3. **Класифікація Т-клітинних лімфом шкіри залежно від клінічного перебігу [2]**

Індолентні лімфоми	Агресивні лімфоми
Грибоподібний мікоз та його варіанти	Синдром Сезарі
Первинні CD30+ лімфопроліферативні захворювання шкіри: • ЛП (типи A-F, γ/δ-тип, ЛП з реаранжируванням генів 6p25 та ін.) • ПШ-АВЛ	Екстранодальна T/NK-клітинна лімфома, назального типу
Панікулітоподібна Т-клітинна лімфома	Первина агресивна епідермотропна CD8+ Т-клітинна ЛШ
Первинна шкірна CD4+ Т-клітинна неоплазія із середніх/малих лімфоцитів	γ/δ Т-клітинна лімфома
Первинна акральна CD8+ Т-клітинна ЛШ	Первинна периферична Т-клітинна ЛШ, некласифікована

Таблиця 4. **Захворювання, при яких у лімфоїдному інфільтраті визначаються CD30+ клітини**

Пухлинні процеси	
1.	ЛП
2.	ПШ-АВЛ
3.	Грибоподібний мікоз із великоклітинною трансформацією
4.	Великоклітинна В-клітинна ЛШ
5.	*Hydroa vacciniforme*-подібна Т-клітинна лімфома
6.	Т-клітинна лімфома/лейкемія дорослих, асоційована з Т-клітинним лімфотропним вірусом 1 типу
7.	Еруптивні кератоакантоми
Інфекційні процеси	
1.	Вірус *Herpes simplex*
2.	Вірус *Varicella zoster*
3.	Короста
4.	Мікобактеріальна інфекція
Запальні дерматози	
1.	*Pityriasis lichenoides*
2.	Висипки, пов'язані з відновленням лімфоцитів
Екзогенні причини	
1.	Реактивна лімфоїдна гіперплазія, індукована прийомом лікарських засобів
2.	Персистуючі реакції на укуси комах/членистоногих

Експресію CD30 на поверхні лімфоцитів можуть спричиняти ціла низка факторів, у тому числі реактивні стани, запальні та інфекційні захворювання, пухлинні процеси, тому для встановлення діагнозу необхідними є ретельна клініко-морфологічна кореляція, проведення морфологічного та імуногістохімічного дослідження біоптатів шкіри, а в деяких випадках – молекулярно-генетичного дослідження з визначенням клональності Т-клітин інфільтрату [20] (табл. 4).

Висновки

ТКЛШ – широка група захворювань, яка включає різні нозології, що характеризуються специфічними клінічними проявами, морфологічними змінами та прогнозом. ЛП та ПШ-АВЛ складають спектр одного патологічного процесу та мають подібні морфологічні та імуногістохімічні характеристики, проте різну клінічну картину.

CD30 – важливий маркер для діагностики та класифікації ЛШ, однак інтерпретацію позитивної реакції слід здійснювати у комплексі з точними імунофенотипічними характеристиками пухлини та вичерпними клінічними даними.

Незважаючи на те що більшість ТКЛШ мають індолентний клінічний перебіг, своєчасне встановлення точного діагнозу має бути правилом, а не винятком. Без повних клінічних даних проведення диференційної діагностики може бути ускладненим або навіть неможливим, тому клініко-морфологічна кореляція є критично важливою у веденні пацієнтів із підозрою на ТКЛШ.

Протягом останніх кількох років спостерігається значний прогрес із точки зору розуміння клінічного перебігу, патологічних характеристик, біологічного потенціалу та етіологічних чинників групи захворювань, до якої належить ТКЛШ. Незважаючи на це, досі є багато нез'ясованих питань, зокрема, активно дискутуються класифікація, етіологічні фактори та прогностичні ознаки цих захворювань.

Література

1. Ralfkiaer E., Willemze R., Paulli M., Kadin M.E. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008; 300-301.
2. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas // Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H. et al. Blood. 2005 (15 May); 105(10): 3768-3785.
3. Facchetti F., Petrella T., Pileri S.A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. [авт. книги] Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Swerdlow S.H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th. 2017: 174-178.
4. Pulitzer M., Myskowski P.L., Horwitz S.M., Querfeld C., Connolly B., Li J. and Murali R. Mycosis fungoides with large cell transformation. Pathology. 2014 December: 46(7): 610-616.
5. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: new insights into biology and therapy // Querfeld C., Kuzel T.M., Guitart J., Rosen S.T. Oncology. 2007 (1 May); 21(6): 689-96; discussion: 699-700.
6. Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. Arch Dermatol, 1968 Jan; 97(1): 23-30.
7. Rein W. Cutaneous T-Cell Lymphoma. [авт. книги] Jorizzo J., Schaffer J.L., Bolognia J.V. Dermatology, 2012: 2029-2032.
8. Mori M., Manuelli C., Pimpinelli N., Mavilia C., Maggi E., Santucci M., Bianchi B., Cappugi P., Giannotti B. and Kadin M.E. CD30-CD30 Ligand Interaction in Primary Cutaneous CD30+T-Cell Lymphomas: A Clue to the Pathophysiology of Clinical Regression. Blood, 1999; 94: 3077-3083.
9. Morimura S., Sugaya M., Tamaki Z. et al. Lymphomatoid papulosis showing γδ T-cell phenotype. Acta Derm Venereol. 2011; 91: 712-713.
10. Karai L.J., Kadin M.E., Hsi E.D. et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. Am J Surg Pathol. 2013; 37: 1173.
11. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. J Am Acad Dermatol. 2016 Jan; 74(1): 59-67.
12. Falini B., Pileri S., Zinzani P.L., Carbone A. et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. Blood. 1999 (15 Apr); 93(8): 2697-2706.
13. Gascoyne R.D., Aoun P., Wu D., Chhanabhai M. et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood. 1999 (1 Jun); 93(11): 3913-3921.
14. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment // Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., Heule F., Geerts M.L., van Vloten W.A., Meijer C.J., Willemze R. Blood. 2000 (Jun 15); 95(12): 3653-3661.
15. Gilfillan M.C., Noel P.J., Podack E.R., Reiner S.L., Thompson C.B. Expression of the costimulatory receptor CD30 is regulated by both CD28 and cytokines. J Immunol. 1998; 160(5): 2180-2187.
16. Smith C.A., Gruss H.J., Davis T., Anderson D., Farrah T., Baker E., Sutherland G.R., Brannan C.I., Copeland N.G., Jenkins N.A. et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. Cell. 1993 (2 Jul); 73(7): 1349-1360.
17. Bowen M.A., Lee R.K., Miragliotta G., Nam S.Y., Podack E.R. Structure and expression of murine CD30 and its role in cytokine production. J Immunol. 1996; 156: 442-449.
18. Song H.Y., Regnier C.H., Kirschning C.J., Goeddel D.V., Rothe M. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated kinase cascades: bifurcation of nuclear factor-kappaB and c-jun N-terminal kinase (JNK/SAPK) pathways at TNF receptor-associated factor 2. Proc Natl Acad Sci USA. 1997 (2 Sept); 94(18): 9792-9796.
19. Bargou R.C., Emmerich F., Krappmann D., Bommert K., Mapara M.Y., Arnold W. et al; Royer H.D., Grinstein E., Greiner A., Scheidereit C., Dorken B. Constitutive nuclear factor-kappaB-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. J Clin Invest. 1997 (15 Dec); 100(12): 2961-2969.
20. LeBoeuf N.R., McDermott S. and Harris N.L. Case 5-2015 – A 69-Year-Old Woman with Recurrent Skin Lesions after Treatment for Lymphoma. N Engl J Med. 2015 (12 February); 372: 650-659.
21. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. J Am Acad Dermatol. 2016 Jan; 74(1): 59-67.

Всі фото публікуються з дозволу автора.

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

UA/ADC/0718/0024

Чи може метастатичний недрібноклітинний рак легені стати хронічною хворобою?

Роль інгібіторів тирозинкінази рецептора ALK

На науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування пухлин органів грудної порожнини», що відбулась у м. Вінниця 26-27 квітня цього року, пильну увагу було зосереджено на можливостях таргетної терапії пацієнтів з недрібноклітинним раком легені. Виділена особлива підгрупа хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ), у пухлинах яких є транслокація гена *ALK* (кінази анапластичної лімфоми). Особливостям лікування цієї групи пацієнтів була присвячена доповідь завідувача відділення хіміотерапії КЗ ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидата медичних наук Ярослава Васильовича Шпарика.

– Вибір варіанта лікування при НДКРЛ все частіше визначається молекулярно-генетичними характеристиками пухлини, однією з його мішеней є рецептор ALK, генетичне порушення якого було вперше виявлено при анапластичній лімфомі. У нормі ALK є трансмембранним рецептором тирозинкінази й експресується на клітинах тонкої кишки, яєчок, нервової системи. Він кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 2 хромосоми. Провідною функцією цього рецептора є передача сигналу. Основними сигнальними шляхами, задіяними у передачі, є шляхи PI3K/ERK і RAS/MAPK, тобто ті самі, що беруть участь у передачі сигналу EGFR.

Близько 10 років тому було відкрито, що активація рецептора ALK відбувається у певної частини хворих на НДКРЛ, зокрема з аденокарциномою. Визначення ролі транслокації гена *ALK* в розвитку НДКРЛ стало одним із найважливіших кроків у подальшому розшифруванні генома цього захворювання та розширенні можливостей персоналізації його лікування.

Транслокація гена *ALK* – це внутрішньохромосомна перебудова короткого плеча 2 хромосоми, яка призводить до утворення химерного онкогена *EML4/ALK* приблизно в 95% випадків. У разі реаранжування *NPM* і *EML4* зливаються з доменом *ALK*, що призводить до аберантної експресії білка, патологічної активації кінази рецептора ALK і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, пов'язаних із неконтрольованою клітинною проліферацією та прогресуванням пухлини. У решті 5% випадків транслокація виникає за участю інших генів (S. Manahu et al., 2007). Частота транслокацій *ALK* при НДКРЛ за даними різних авторів коливається від 3 до 7% (Koivunen et al., 2009).

Для виявлення асоційованих з ушкодженнями генома випадків захворювання, чутливих до таргетної терапії, крім патоморфологічного дослідження слід використовувати молекулярно-генетичну діагностику. На сьогодні для виявлення транслокації *ALK* застосовують: FISH-метод, імуногістохімічне дослідження і полімеразну ланцюгову реакцію, кожен з цих методів має свої переваги та недоліки.

Метод FISH схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та представлений як стандарт у більшості рекомендацій. Для нього характерна висока специфічність, метод може застосовуватися на фіксованому в парафіні матеріалі та дозволяє аналізувати всі варіанти перебудови ALK. Основними недоліками є необхідність залучення досвідченого лікаря лабораторної діагностики, значна кількість хибнонегативних результатів і висока вартість дослідження.

Молекулярно-генетичне дослідження слід проводити всім пацієнтам з гістологією аденокарциноми, у разі поганої якості блока, особам молодого віку, некурцям, а також вихідцям зі Східної Азії. При відсутності мутації *EGFR* чи *ALK* слід розглядати доцільність тестування на *ROS1*. Хворі не повинні розглядатись як кандидати для першої лінії терапії інгібіторами EGFR та ALK на основі тільки клінічних характеристик, бо інгібітори EGFR можуть бути неефективними у 40-60% із них.

Результати першого клінічного дослідження PROFILE 1001 підтвердили високу протипухлинну активність таргетної терапії молекулою PF-02341066 (кризотиніб) у хворих із транслокацією *ALK*. Частота об'єктивної відповіді становила 60,8%, більшість пацієнтів вже отримали кілька ліній попередньої терапії. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) склала 9,7 міс (D.R. Camidge et al., 2012).

За результатами рандомізованого клінічного дослідження III фази (PROFILE 1007) за участю пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ кризотиніб продемонстрував значну перевагу над стандартними режимами хіміотерапії (ХТ) доцетакселом і пеметрекседом у другій лінії лікування. У це дослідження включено 347 пацієнтів, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1. Частота об'єктивної відповіді на терапію кризотинібом становила 65,3% (95% довірчий інтервал – ДІ 58-72%), а на ХТ – 19,5% (95% ДІ 14-26%; p <0,001; A.T. Shaw et al., 2013).

У 2014 р. були отримані результати рандомізованого клінічного дослідження III фази PROFILE 1014 (порівняння ефективності кризотинібу та режиму пеметрексед/препарати платини як першої лінії лікування при поширеному *ALK*-позитивному НДКРЛ), в яке було включено 343 раніше не лікованих пацієнти. Пацієнти першої групи отримували кризотиніб (250 мг/день), другої – препарати платини з пеметрекседом (через кожні 3 тижні/6 циклів). Медіана ВБП у групі кризотинібу досягала 10,9 міс, в групі ХТ – 7,0 міс (p <0,0001). Ймовірно, подальше лікування кризотинібом значної частини хворих з групи ХТ змінило результати порівняльного аналізу загальної виживаності: відмінностей у тривалості життя для порівнюваних груп не виявлено; на момент проміжного аналізу медіана загальної виживаності в обох групах не була досягнута. Пацієнти відзначали більш виражену ефективність кризотинібу, застосування якого забезпечувало значне поліпшення якості життя (B.J. Solomon et al., 2014). Одним із висновків дослідження було те, що пацієнтам з *ALK*-позитивним НДКРЛ бажано спочатку призначати ХТ на основі пеметрекседу, оскільки в іншому випадку кризотиніб порушує чутливість до пеметрекседу.

У серпні 2011 р. FDA був зареєстрований кризотиніб (Ксалкорі) – конкурентний інгібітор тирозинкінази рецепторів ALK, MET і ROS1 — як препарат, ефективний у лікуванні пацієнтів з *ALK*-позитивним занедбаним НДКРЛ, у 2016 р. показання були розширені для НДКРЛ з мутацією *ROS1*. У клінічних настановах ASCO, ESMO і NCCN кризотиніб рекомендований для лікування пацієнтів з *ALK*-позитивним НДКРЛ IV стадії.

Кризотиніб характеризується доброю переносимістю і спричиняє відносно небагато небажаних явищ, які не залежать від віку пацієнта. Найчастіше (51,9% випадків) на початку лікування відзначають минущі порушення зору: диплопія, фотопсія, світлобоязнь, порушення полів зору, погіршення його гостроти (D.R. Camidge et al., 2012). Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея тощо), анорексія, слабкість, лихоманка найчастіше були слабко вираженими та минущими.

Українські клініки також брали участь у дослідженні PROFILE 1014. На базі Львівського державного онкологічного центру загалом було відібрано 81 хворого, які підходили за критеріями дослідження (скринінг з 23.05.2011 по 01.04.2013 р.), у 9 з них виявлено мутацію *ALK*. Доповідач представив кілька клінічних випадків застосування кризотинібу у пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні.

Клінічний випадок 1

Хвора А., діагноз – карцинома правої легені з метастазами у легенях, кістках, головному мозку; тест на мутацію *ALK* позитивний. Отримувала ХТ (пеметрексед і карбоплатин, 6 циклів) з 30.08.2012 по 27.08.2013 р., що дало змогу досягти часткового регресування пухлини.

З 12.09.2013 р. (кросовер) пацієнтка отримувала кризотиніб. З 21.01.2014 р. зафіксовано часткове регресування.

Під час обстеження 09.06.2015 р. (144-й тиждень) виявлено нові вогнища в скроневих частках головного мозку.

До кінця 2017 р. – стабілізація стану. У березні 2018 р. хвора перебувала у задовільному стані.

Клінічний випадок 2

Хворий Б., діагноз – карцинома лівої легені, перибронхіально-вузлова форма. Метастази у легенях, бронхолегеневих, середостінних, лівому надключичному, аксилярному, черевних лімфатичних вузлах, а також у крижовій та лобковій кістках. Лівобічний плеврит. Тест на мутацію *ALK* позитивний.

Вимірювані вогнища – 72 мм.

Хворий отримував кризотиніб з 13.07.2013 р., від 6 до 102-го тижня зафіксована стабілізація стану. На 1-2-133-му тижнях (до кінця 2017 р.) відзначене часткове регресування, майже всі вимірювані вогнища (8 з 10) зникли.

Станом на кінець 2017 р. прогресування захворювання не виявлено.

У значної частини хворих до 24-го місяця лікування кризотинібом відзначається прогресування захворювання. Для набутої резистентності характерна втрата досягнутого ефекту внаслідок елімінації чутливих клонів і клінічно значущого утворення резистентних клонів, які несуть нові варіанти мутації *ALK* (найчастіше у кіназному домені), а також наявність альтернативних сигнальних шляхів. Основною причиною набутої резистентності вважають збільшення числа копій транслокованого гена *ALK* (copy number gain – CNG) в пухлинній клітині, іноді в поєднанні з іншими мутаціями кіназного домену *ALK*. У цьому випадку можливе застосування інгібіторів тирозинкінази другого покоління.

Виявлення транслокації ALK та її підтвердження як терапевтичної мішені кризотинібу при НДКРЛ – беззаперечне досягнення персоналізованої медицини. Завдяки цьому в арсеналі лікарів-онкологів наявні високоефективні засоби для лікування аденокарциноми легені з мутацією *ALK*, а ефективність кризотинібу доведена у кількох великих дослідженнях. Незважаючи на виражений і швидкий протипухлинний ефект, у хворих існує ризик розвитку набутої резистентності до інгібіторів тирозинкінази ALK. Тому наступним завданням є з'ясування механізмів набутої резистентності до інгібіторів тирозинкінази ALK і розроблення терапевтичних стратегій її подолання.

Підготувала ***Катерина Марушко***

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.
PP-XLK-UKR-0001

Хронічний лімфолейкоз – сучасні можливості лікування

У рамках VIII науково-практичної конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» відбулося обговорення низки актуальних питань, зокрема, щодо зміни стандартів лікування хворих на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) та можливостей впровадження сучасних методів терапії в Україні. Тому велику зацікавленість учасників заходу викликали доповіді, присвячені новим можливостям лікування пацієнтів із ХЛЛ.

Професор кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Гусєва зазначила, що ритуксимаб для внутрішньовенного (в/в) введення широко застосовують для лікування лімфом, ХЛЛ, при аутоімунній цитопенії, проте його використання має певні недоліки: в/в введення ритуксимабу займає тривалий час (від 90 хв до 4 год і більше) і може бути незручним для пацієнта. Крім того, підготовка, премедикація і моніторинг стану пацієнтів – трудомісткі процеси, що збільшує навантаження на медичний персонал.

Ритуксимаб для підшкірного (п/ш) введення був розроблений з метою полегшити лікування пацієнта і при цьому зберегти клінічну користь терапії. Розробка нової форми ритуксимабу для п/ш введення включала кілька етапів. Спочатку було проведено концентрування ритуксимабу у 12 разів для зменшення об'єму ін'єкції (Shpilberg et al., 2013). Потім ритуксимаб був комбінований з рекомбінантною гіалуронідазою людини (L.H. Bookinder et al., 2006), яка дозволяє тимчасово знизити резистентність інтерстиціального шару і поліпшити дисперсію та абсорбцію введених компонентів (G.I. Frost, 2007).

Для того щоб підібрати оптимальну дозу ритуксимабу та забезпечити дію, порівнянну з такою в/в способу введення, ґрунтовно вивчили властивості його фармакокінетики. Оскільки йдеться про одну й ту саму молекулу, ймовірно, проводили пряме порівняння різних способів введення препарату з використанням відповідних кінцевих точок. Фармакокінетичний профіль ритуксимабу залежить від способу введення, оскільки препарат для п/ш введення поглинається периферичною лімфатичною системою, перш ніж потрапляє у кровообіг. Мінімальна концентрація моноклональних антитіл і час експозиції препарату в сироватці крові при його п/ш і в/в введенні були однаковими, а отже, ефективність лікування очікувано буде тотожною (McLennan et al., 2005).

Дослідження SparkThera показало, що у пацієнтів з лімфомою ефективність п/ш введення ритуксимабу у дозі 1400 мг не поступається такій в/в введення препарату у дозі 375 мг/м^2. Параметри фармакокінетики обох лікарських форм, пов'язані з ефективністю препарату, були однаковими протягом усього курсу лікування.

Порівняння ефективності п/ш і в/в форм ритуксимабу в комбінації з хіміотерапією (ХТ) (флударабін і циклофосфамід) у пацієнтів з ХЛЛ здійснили у дослідженні SAWYER (BO25341). Метою першого етапу дослідження було визначення дози ритуксимабу для п/ш введення, яка забезпечить досягнення такої самої залишкової концентрації у плазмі (C_{trough}), як і при застосуванні ритуксимабу для в/в введення (500 мг/м^2). Окрім цього, оцінювали інші параметри фармакокінетики, імуногенність речовини, зміну кількості циркулюючих В-клітин, безпечність, ефективність і зручність застосування для пацієнта і персоналу. Проаналізовано дані трьох когорт пацієнтів, які отримували ритуксимаб: у дозі 1870 мг, 1400 мг або 1600 мг відповідно. Аналіз даних щодо фармакокінетики продемонстрував, що C_{trough} і середня площа під кривою «концентрація – час» (AUC) порівнянні при п/ш введенні ритуксимабу в дозі 1600 мг і в/в введені ритуксимабу (500 мг/м^2) кожні 4 тижні. Підшкірне введення препарату також дозволяє уникнути високих піків концентрації ритуксимабу.

Фіксована доза 1600 мг була обрана для підтвердження еквівалентності за фармакокінетичними параметрами у лікуванні пацієнтів із ХЛЛ на другому етапі дослідження SAWYER. Метою проведення другого етапу дослідження було підтвердити те, що зміна шляху введення не знижує ефективність ритуксимабу. У дослідження були включені пацієнти з ХЛЛ віком ≥18 років (n=176), які раніше не отримували лікування; пацієнти могли бути включені у будь-який час протягом проведення першої лінії терапії R-FC перед 5-м циклом. Концентрацію ритуксимабу оцінювали після 5-го і 6-го циклу терапії. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1. Когорта В отримувала ритуксимаб в/в, когорта С – ритуксимаб п/ш (1600 мг). Первинною кінцевою точкою було порівняння показників концентрації C_{trough} у плазмі при введенні препарату кожні 4 тижні. Клінічну відповідь оцінювали на 3-му місяці спостереження.

За результатами другого етапу дослідження зроблено висновок, що фіксована доза ритуксимабу п/ш 1600 мг забезпечує такі самі рівні C_{trough} і AUC, як і ритуксимаб в/в, протягом усього курсу терапії. Спосіб введення препарату не впливає на анти-В-клітинну активність: частота загальної відповіді (ЧЗВ) становила 81 і 85%, частота повної відповіді (ЧПВ) – 33 і 26% при введенні ритуксимабу п/ш і в/в відповідно. Таким чином, ритуксимаб п/ш 1600 мг і ритуксимаб в/в 500 мг/м^2 мають порівнянні ефективність та профіль безпеки.

Підсумовуючи свій виступ, С.А. Гусєва зауважила, що ритуксимаб для п/ш введення, який має таку саму ефективність і переносимість, як і в/в форма препарату, значно спрощує процедуру лікування, скорочує час перебування хворого у стаціонарі та витрати робочого часу медичного персоналу.

Під час панельної дискусії «Портрет пацієнта. Вибір тактики лікування», присвяченій лікуванню хворих на ХЛЛ, **керівник центру гематології та хіміотерапії гемобластозів КЛ «Феофанія» Державного управління справами Лариса Василівна Михальська** розповіла про сучасні аспекти лікування пацієнтів із ХЛЛ за наявності тяжкої супутньої патології. Свою доповідь вона розпочала з клінічного випадку.

Портрет пацієнта

Пацієнтка Ш., 58 років, із вперше діагностованим ХЛЛ (зріст –165 см, маса тіла – 82 кг, ІМТ – 30,12 кг/м^2).

Скарги на втрату ваги >10 кг, підвищену пітливість.

Об'єктивно – збільшення шийних вузлів розміром >3 см у діаметрі, гепатоспленомегалія.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 101 г/л, лейкоцити 102×10^9/л, еритроцити 3,53×10^{12} /л, лімфоцити 86%, мутації del(17p)TP53 не виявлено.

Діагноз: В-клітинний хронічний лімфолейкоз, стадія II (В за Rai-Binet), діагноз встановлений 5 років тому. Отримувала хлорамбуцил.

Супутнє захворювання: гіпертонічна хвороба III ст. Ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги II ФК, стенозуючий кардіосклероз (стентування). Сечокам'яна хвороба. Оцінка за шкалою CIRS – 7 балів.

У цьому випадку, зважаючи на наявність тяжкої супутньої патології та відсутність мутації del(17p)TP53, найбільш оптимальним є призначення хлорамбуцилу та обінутузумабу (рекомендації Національної онкологічної мережі США – NCCN, 2018).

Обінутузумаб – це перше генно-інженерне анти-CD20 моноклональне антитіло II типу для лікування В-клітинних лімфопроліферативних захворювань. Модифікація Fc-фрагмента антитіла приводить до підвищення афінності та активації антитілозалежної клітинної цитотоксичності та фагоцитозу.

CLL11 – перше дослідження III фази, в ході якого здійснили порівняння ефективності терапії обінутузумабом з такою стандартної терапії у раніше не лікованих пацієнтів із ХЛЛ і супутніми захворюваннями. У дослідженні взяли участь пацієнти з ХЛЛ, які потребували проведення терапії на тлі тяжкої коморбідної патології (n=781). На першому етапі всі учасники були рандомізовані на три групи у співвідношенні 2:1:2. Перша група отримувала обінутузумаб і хлорамбуцил, 2-га група – ритуксимаб і хлорамбуцил, 3-тя група – тільки хлорамбуцил протягом 6 циклів. На другому етапі проводили пряме порівняння ефективності терапії обінутузумабом і хлорамбуцилом з такою терапії ритуксимабом і хлорамбуцилом. У дослідження були включені пацієнти з CIRS >6 і кліренсом креатиніну <70 мл/хв.

У ході дослідження оцінювали первинну кінцеву точку – виживаність без прогресування (ВБП) і вторинні кінцеві точки – ЧЗВ, частота повної та часткової ремісії, виживаність без прогресування, загальна виживаність (ЗВ), безпечність застосування і якість життя. Медіана ВБП у пацієнтів, які отримували обінутузумаб у комбінації з хлорамбуцилом, становила 29,2 міс, тоді як у групі ритуксимабу і хлорамбуцилу – 15,4 міс. Крім того, у групі пацієнтів, які отримували обінутузумаб у комбінації з хлорамбуцилом, відзначена вища ЧЗВ порівняно з групою ритуксимабу і хлорамбуцилу (78,4 і 65,1% відповідно), головним чином, за рахунок збільшення ЧПВ майже утричі (20,7 і 7%) (V. Goede et al., 2014).

Медіана часу до наступної лінії терапії також була більшою у пацієнтів, які отримували обінутузумаб у комбінації з хлорамбуцилом, – 51,1 проти 38,2 міс. Частота випадків негативної мінімальної резидуальної хвороби в кістковому мозку була вищою у пацієнтів, які отримували обінутузумаб, – 19,5 проти 2,6%. Таким чином, обінутузумаб у комбінації з хлорамбуцилом більш ефективний порівняно з терапією ритуксимабом і хлорамбуцилом та монотерапією хлорамбуцилом. Застосування цієї комбінації забезпечує збільшення ЗВ та зниження ризику прогресування або смерті у 54% пацієнтів.

Обінутузумаб у комбінації з хлорамбуцилом має високий профіль безпеки за відсутності нових небажаних явищ. При введенні обінутузумабу частіше спостерігаються інфузійні реакції та розвивається нейтро- і тромбоцитопенія.

Комбінація обінутузумаб + хлорамбуцил, відповідно до рекомендацій NCCN (версія 5 2018 року), є найбільш оптимальною опцією терапії першої лінії у пацієнтів із ХЛЛ без мутації del(17p)TP53 за наявності тяжкої супутньої патології, а також у хворих віком ≥65 років.

Кандидат медичних наук Оксана Андріївна Карнабеда розпочала свій виступ з роз'яснення того, коли потрібно розпочинати лікування пацієнтів із ХЛЛ. Існують критерії iwCLL 2008, які визначають необхідність проведення терапії пацієнтам зі ХЛЛ, а саме якщо наявні:

- масивна спленомегалія;
- масивна лімфоаденопатія;
- підтверджена прогресуюча недостатність кісткового мозку, що проявляється анемією і/або тромбоцитопенією;

- прогресуючий лімфоцитоз >50% протягом 2 міс або подвоєння кількості лімфоцитів протягом періоду менш ніж 6 міс;
- аутоімунна анемія і/або тромбоцитопенія, яка погано реагує на кортикостероїди або іншу стандартну терапію;
- конституційні симптоми, характерні для захворювання: зниження маси тіла ≥10% протягом 6 міс, підвищена втомлюваність, лихоманка >38 ºС протягом 2 або більше тижнів без інших ознак інфекції або нічна пітливість понад 1 міс без ознак інфекції.

Доповідач також зауважила, що тестування методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) є найбільш важливим дослідженням при виборі тактики лікування пацієнтів із ХЛЛ. Його слід виконувати перед проведенням першої та кожної наступної лінії терапії. Найчастіше на підставі результатів цього дослідження діагностують мутацію del(13q) (у 55% випадків), медіана ЗВ при цьому становить 133 міс. У той час як мутація del(17p)TP53 (7% випадків) є прогностично несприятливою: медіана ЗВ становить 32 міс (B.D. Cheson et al., 2008). Окрім цього, вибір тактики лікування залежить від віку пацієнта і показників CIRS.

Портрет пацієнта

Пацієнтка Д., 59 років. Скарги на пухлиноподібне утворення у ділянці шиї зліва. Об'єктивно: на шиї з обох боків конгломерат лімфатичних вузлів (ЛВ) (розміром 45×35 мм), надключичні ЛВ розміром до 25 мм, а у пахвовій ділянці поодинокі ЛВ розміром до 2 см, селезінка +2 см.

Загальний аналіз крові: ШОЕ 38 мм/год, лейкоцити $23,35\times10^9$/л, еритроцити $4,06\times10^{12}$/л, гемоглобін 120 г/ л, тромбоцити 250×10^9/л, лімфоцити 84,3%.

Діагноз: хронічна В-клітинна лімфоцитарна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів стадії II, з ураженням ЛВ шиї, над-, підключичних, поодиноких ЛВ заочеревинного простору. Діагноз встановлений у 2013 році.

Супутнє захворювання: багатовузловий зоб, без порушення функції ЩЗ; артеріальна гіпертензія I ст. (пацієнтка щодня приймає бета-блокатор).

Результати цитогенетичного дослідження: у 100% досліджуваних клітин делеція ділянки хромосоми 17p13.1 і 11q22.3 не визначена. Оцінка за шкалою CIRS – 3 бали.

Цій пацієнтці, згідно з рекомендаціями NCCN (версія 5 2018 року), рекомендована терапія в режимі FCR.

Золотим стандартом першої лінії терапії пацієнтів молодого віку без мутації del(17p)TP53 з хорошим соматичним статусом є режим FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб). За наявності протипоказань до застосування флударабіну оптимальною вважається схема BR (бендамустін + ритуксимаб).

Потім доповідач стисло розповіла про результати дослідження PrefMab, метою якого було визначити, яка з двох форм введення ритуксимабу (п/ш або в/в) є більш прийнятною для пацієнтів. У дослідженні взяли участь 743 CD20-позитивні пацієнти з дифузною В-великоклітинною лімфомою або фолікулярною лімфомою I-IIIa стадії, які раніше не отримували лікування. Оцінка проводилася за допомогою опитувальників CTSQ, RASQ і PPQ. У 1-му циклі терапії пацієнти отримували ритуксимаб в/в, потім пацієнтам 1-ї групи продовжували вводити ритуксимаб в/в, а хворим 2-ї групи – п/ш, після 4-го циклу шлях введення препарату змінили.

Усі учасники дослідження заповнювали опитувальник PPQ. Згідно з отриманими даними, п/ш введення ритуксимабу вважали кращим 79-81% пацієнтів, натомість в/в введення – 19-21%. Після 8-го циклу терапії п/ш введення ритуксимабу вважали кращим 77-84%, в/в введення – 16-23%. Пацієнти обґрунтували свою оцінку менш тривалим перебуванням у стаціонарі та менш вираженим психоемоційним стресом (R. Rummel et al., 2017).

Таким чином, комбінація обінутузумаб + хлорамбуцил є найбільш оптимальною у першій лінії терапії пацієнтів із ХЛЛ без мутації del(17p)TP53 за наявності тяжкої супутньої патології. Золотим стандартом першої лінії терапії хворих молодого віку з хорошим соматичним статусом є режим FCR. Ритуксимаб для п/ш введення є прогресивним та оптимальним засобом лікування ХЛЛ. Застосування препарату потребує менш тривалого перебування пацієнта у стаціонарі та практично не чинить негативного впливу на його повсякденну активність.

Підготувала ***Катерина Марушко***

НОВИНИ

ВОЗ обновила Международную классификацию болезней

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила новую версию своей Международной классификации болезней (МКБ-11). МКБ служит основой для отслеживания тенденций и ведения статистики в области здравоохранения во всем мире и содержит примерно 55 тыс. уникальных кодов травм, болезней и причин смертности. Благодаря ей специалисты здравоохранения всей планеты имеют общий язык, позволяющий им обмениваться информацией по вопросам здоровья.

«МКБ – продукт, которым ВОЗ по праву гордится, – отметил Генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус. – Она дает нам возможность понимать многообразие причин, по которым люди болеют и умирают, и принимать меры для предотвращения страданий и спасения жизней».

МКБ-11, подготовка которой продолжалась свыше десяти лет, отличается от предыдущих версий целым рядом важных улучшений. Она впервые выходит в полностью электронном виде и имеет гораздо более удобный для читателя формат. Кроме того, в ее составление внесло вклад беспрецедентное число работников здравоохранения, которые участвовали в совместных совещаниях и выдвигали свои предложения. Группа по МКБ при штаб-квартире ВОЗ получила более 10 тыс. предложений о внесении изменений в Классификацию.

МКБ-11 будет представлена для принятия государствами-членами на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019-го и вступит в силу 1 января 2022 года. Данный выпуск носит предварительный и ознакомительный характер и позволит странам выработать планы по использованию новой версии, осуществить ее переводы и провести общенациональную подготовку специалистов здравоохранения.

Новая МКБ-11 отражает прогресс в медицине и достижения научной мысли

Так, коды, касающиеся устойчивости к противомикробным препаратам, теперь больше соответствуют критериям Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). МКБ-11 также позволяет более эффективно регистрировать данные, касающиеся безопасности в области здравоохранения, и, соответственно, идентифицировать и предупреждать нежелательные события, которые могут наносить вред здоровью, например небезопасные методы работы в больницах.

В новую МКБ также вошли новые главы; так, глава, посвященная сексуальному здоровью, объединяет расстройства, которые раньше были отнесены к другим категориям (например гендерное несоответствие указывалось в категории психических расстройств) или описывались иначе. В раздел аддиктивных расстройств было добавлено игровое расстройство.

МКБ-11 составлена в увязке с принятыми ВОЗ международными непатентованными наименованиями фармацевтической продукции и может использоваться для целей регистрации онкологических заболеваний.

МКБ-11 была разработана для использования на большом количестве языков: центральная многоязычная платформа обеспечивает использование функциональных возможностей и представление данных на всех языках, на которые осуществлен перевод. Пользоваться МКБ-11 помогают таблицы перехода с МКБ-10 и обратно. ВОЗ будет содействовать странам в процессе подготовки к применению МКБ-11.

ВОЗ призывает к срочным действиям в отношении хронических заболеваний

Новый доклад Независимой комиссии по неинфекционным заболеваниям (НИЗ) ВОЗ содержит призыв к срочным действиям в отношении хронических патологий и психических расстройств. В нем подчеркивается, что для борьбы с эпидемией НИЗ, являющихся основной причиной смерти и плохого здоровья в мире, необходимы политическая приверженность на высоком уровне и незамедлительная активизация деятельности.

Рак, диабет, заболевания легких и сердца, вместе взятые, ежегодно уносят 41 миллион человеческих жизней, что составляет 71% всех случаев смерти в мире, причем 15 миллионов из них происходят среди людей в возрасте от 30 до 70 лет. В докладе освещаются такие возрастающие проблемы, как психические расстройства и ожирение, которым часто не уделяется должного внимания.

Одним из основных приоритетов ВОЗ является выполнение обещания по обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения, чтобы все люди во всем мире имели доступ к качественным медицинским услугам и не испытывали при этом значительных финансовых трудностей.

Доклад Комиссии послужит руководством для стран на пути к обеспечению здоровья для всех и в борьбе как с НИЗ, так и с инфекционными причинами смерти.

Призывая глав государств и правительств возложить на себя окончательную ответственность за действия в отношении НИЗ, авторы доклада, который был также одновременно опубликован в медицинском журнале The Lancet, признают необходимость привлечь внимание к тому, что министерства здравоохранения должны иметь влияние, которое позволит им обеспечить необходимую для решения этой проблемы политическую и финансовую поддержку.

Представление доклада Генеральному директору ВОЗ является первым результатом работы Комиссии, которая продолжит оказывать поддержку на высоком уровне сообществу специалистов по НИЗ путем активизации действий и обеспечения финансирования, особенно на международном уровне.

27 сентября 2018 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций проведет третье Совещание высокого уровня по НИЗ в Нью-Йорке. Настоящий доклад Комиссии послужит руководством для ВОЗ в процессе подготовки к этому важному событию. Сопредседателями Комиссии являются президенты Финляндии, Шри-Ланки и Уругвая, министр здравоохранения Российской Федерации и ведущий эксперт и активист в области НИЗ и бывший федеральный министр здравоохранения Пакистана Сания Ништар. В Комиссию входят лидеры в области здравоохранения и развития, являющиеся представителями правительств, гражданского общества и коммерческих структур.

НИЗ, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет, хронические респираторные заболевания и психические расстройства, являются, как правило, длительными и развиваются в результате целого ряда генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов. Употребление табака, отсутствие физической активности, чрезмерное употребление алкоголя и нездоровое питание – все это повышает риск смерти от НИЗ. Выявление, скрининг и лечение НИЗ, а также паллиативная помощь являются ключевыми подходами к решению проблемы НИЗ. ВОЗ также признает, что одним из критических факторов риска развития НИЗ является загрязнение воздуха.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила ***Ольга Татаренко***

RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology & Radiobiology NAS Ukraine

Фундаментальні засади біотерапії злоякісних новоутворень

VACTRAIN TWINNING ON DNA-BASED CANCER VACCINES

21-22 травня в м. Києві відбувся міжнародний науковий симпозіум «Фундаментальні засади біотерапії злоякісних новоутворень», організований Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України (НАНУ). Симпозіум був присвячений фундаментальним дослідженням, прикладним аспектам, сучасному і майбутньому використанню протипухлинних вакцин. Він проводився у рамках проекту TWINNING VACTRAIN (використання протипухлинних вакцин на базі ДНК), який отримав підтримку з програми досліджень та інновацій Європейського Союзу «Горизонт-2020».

На симпозіумі відомі вчені, а також молоді дослідники з України, Польщі, Латвії, Індії та Швеції представили результати своїх досліджень у вигляді усних і стендових доповідей.

Директор ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАНУ, академік НАНУ Василь Чехун представив змістовний огляд досліджень та міжнародної діяльності інституту. Він наголосив, що грант VACTRAIN допомагає дослідникам, особливо молодому поколінню, професійно розвиватися. В.Ф. Чехун привітав усіх присутніх з ювілейним роком у зв'язку зі святкуванням 100-річчя заснування Академії наук України, саме тому для проведення конференції обрали великий конференц-зал НАНУ.

Професор Galina Selivanova (Інститут Karolinska, Швеція) представила нову концепцію, присвячену «охоронцю» генома – білку p53. За своєю природою p53 – фактор транскрипції, який регулює клітинний цикл і функціонує як пухлинний супресор. Його діяльність є дуже важливою для багатоклітинних організмів, оскільки він допомагає запобігати виникненню раку. Однак приблизно у 50% злоякісних клітин ген *TP53* мутує, що дозволяє їм швидше накопичувати мутації в інших генах. Тому однією з можливих стратегій терапії раку є використання низькомолекулярних сполук, що відновлюють активність p53. Вони зв'язуються з мутантним білком у трансформованих клітинах і змінюють його конформацію, повертаючи йому властивості дикого типу. Прикладом сполук такого типу є PRIMA1. Дослідження молекули PRIMA-1^{MET} є досить успішними. Для лікування пацієнтів із немутованим p53 можна використовувати інший тип препаратів, а саме такі, що порушують взаємодію між p53 і MDM2, таким чином збільшуючи активність першого.

Доктор біологічних наук, професор Людмила Дробот (Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ) розповіла про пластичність злоякісних клітин, у тому числі про амебоїдний тип епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП). ЕМП – клітинна програма, що веде до перетворення поляризованих адгезивних епітеліальних клітин на рухливі, морфологічно змінені стовбурові мезенхімальні клітини. ЕМП є механізмом запуску інвазії та метастазування ракових клітин. Було також показано роль білка Ruk/CIN85 у контролі за ЕМП.

Доктор біологічних наук Олена Кашуба (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ), продовжуючи тему ЕМП, розповіла про роль мітохондріального рибосомального білка S18-2 (MRPS18-2) у цьому процесі при раку передміхурової залози. Так, експресія білка S18-2 підвищується при прогресуванні захворювання, як було показано за допомогою клінічних зразків. Рівень індукції ЕМП корелює з рівнем експресії S18-2 в клітинних лініях, отриманих зі злоякісних пухлин простати, і з підвищеною міграційною активністю таких клітин. Це зумовлено підвищеною експресією поверхневого білка CXCR4. Слід відзначити, що протеїн MRPS18-2 є перспективною мішенню для протипухлинної терапії.

Кандидат біологічних наук Тетяна Скатерна (Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ) зауважила, що деградація екстрацелюлярного матриксу матричними металопротеїназами (ММП), переважно ММП-2 та ММП-9, пов'язана з міграцією, інвазією та ангіогенезом при багатьох видах злоякісних пухлин, включаючи рак молочної залози та легенів. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що адаптерний білок Ruk/CIN85 є концентраційно-регуляторним компонентом сигнальних мереж, відповідальних за контроль експресії ММП, а отже, і вироблення ангіостатинів і модуляцію інвазії.

Як зазначила **Dzeina Mezale (кафедра патології Університету Riga Stradins, Латвія),** незважаючи на те що прогноз при метастатичному раку печінки за останній час покращився, це захворювання залишається одним із проблемних в онкології. Для вивчення впливу протипухлинної вакцини на метастазування у печінку були взяті клітини 4T1_luc2 – високоонкогенна клітинна лінія, яка може спонтанно метастазувати.

Зразки печінки (n=31) були проаналізовані у мишей із трансплантованими клітинами аденокарциноми 4T1_luc2, які експресують ензим HIV-1 FSU_A, з/без резистентності до лікарських засобів.

У ході дослідження було виявлено, що кількість метастазів у HIV_DNA-імунізованих мишей є нижчою, ніж у неімунізованих, але вищою, ніж у контрольній групі. Лише ДНК-імунізація за допомогою ПР_A3mut, як правило, захищає від утворення метастазів у печінці.

Інна Гордієнко (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ) зазначила, що В-лімфоцити при хронічному лімфолейкозі (ХЛЛ) характеризуються гетерогенністю за рівнем поверхневої експресії та локалізацією CD150 рецептора. У csCD150-позитивних випадках ХЛЛ базальний рівень фосфорилювання по тирозину та серин/треонінових мотивах – субстратах для AMPK, Akt, PKA, PKC та CDK – був вищий, ніж у csCD150-негативних випадках. Лігація CD150 на В-клітинах при ХЛЛ призводила до активації Akt, mTOR, ERK1/2, JNK1/2 та p38MAPK сигнальних шляхів. Проте одночасна лігація CD150 та CD180 на В-лімфоцитах при ХЛЛ не активувала mTOR, пригнічувала фосфорилювання компонентів Akt і MAPK сигнальних шляхів та призводила до повного дефосфорилювання pp38MAPK. Таким чином, колігація CD150 та CD180 рецепторів блокує процеси виживаності та проліферації злоякісно трансформованих В-лімфоцитів при ХЛЛ.

Кандидат біологічних наук Артем Тихомиров (Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ) у своїй доповіді відмітив, що ангіогенез є ключовим процесом розповсюдження раку, а його пригнічення є однією з основних стратегій лікування пацієнтів онкологічного профілю. Злоякісні клітини (рак молочної залози, мультиформна гліобластома тощо) стимулюють утворення тромбоцитів, що призводить до виділення тромбоцитарних факторів росту, які активізують ангіогенез і сприяють поширенню пухлини. Ендогенні ангіогенні інгібітори – ангіостатини, які утворюються внаслідок обмеженого протеолізу плазміногену (ПГ), зменшують як ангіогенез, так і судинну проникність. Вкорочена форма ПГ – Lys-ПГ – нещодавно показала здатність до інгібування відповіді тромбоцитів на дію агоністів.

Антиактинові антитіла частково блокували зв'язування ПГ із тромбоцитами і запобігали його подальшому протеолізу. Вплив на Lys-ПГ тромбоцитів може у майбутньому сприяти оптимізації антиангіогенної терапії.

У своїй доповіді про можливості попередження імунотолерантності при гострій моноцитарій лейкемії (ГМЛ) **Julita Pietrzak (кафедра загальної біофізики Лодзького університету, Польща)** зазначила, що ГМЛ найчастіше спостерігається у дітей до 2-х років. Це захворювання належить до злоякісних новоутворень кісткового мозку та пов'язане з гіперлейкоцитозом і аномаліями коагуляції.

Для дослідження була взята клітинна лінія THP-1, яка являє собою імморталізовані моноцитоподібні клітини, отримані в 1-річної дитини з ГМЛ. Перші дані показали, що наявність інгібітора PARP1 запобігає розвитку імунної толерантності.

У своїй доповіді **Аліна Матвєєва (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ)** відмітила, що ХЛЛ – найпоширеніша форма лейкозу в Європі та США (близько 30%). У більшості випадків ХЛЛ передує моноклональний В-клітинний лімфоцитоз, який реєструється у 5-10% пацієнтів віком старше 40 років і прогресує до ХЛЛ із частотою близько 1%. Клітини ХЛЛ, незважаючи на те що вони не проліферують, експресують безліч цитокінових рецепторів. Серед найважливіших – рецептори IL-2 і TGFβ. У лімфоїдних клітинах активний шлях TGFβ призводить до апоптозу, IL-2 є одним з основних індукторів активації та диференціювання Т-клітин.

У ході дослідження було виявлено, що шлях TGFβ-SMAD та IL-2-індукований шлях JAK-STAT5 не активні у клітинах ХЛЛ.

Андрій Алексеєнко (SciLife, м. Стокгольм, Швеція) представив новий веб-ресурс EviNet, створений для аналізу експериментально визначених наборів генів. Основною перевагою цього аналізу є можливість застосування до будь-яких генів, що містяться у відкритих базах даних, а не тільки для генів, які належать до певного

класу чи до певного клітинного сигнального шляху. Платформа EviNet здатна об'єднувати гени за допомогою різних молекулярних механізмів, а не в межах однієї високопродуктивної платформи, вона відрізняється високою статистичною потужністю. Крім того, було представлено нову версію популярної платформи FunCouP.

Кандидат біологічних наук Дарія Цимбал (Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ) відмітила, що інгібування IRE1 (inositol-requiring protein-1) – ключового сенсорно-сигнального ензиму шляху відповіді на незгорнутий білок – призводить до зниження проліферації клітин гліоми. Розуміння механізмів цього явища має вирішальне значення для подальших досліджень щодо лікування гліом.

Експресія 185 генів вивчалась у клітинах гліоми U87 з домінант-негативною формою IRE1.

Пригнічення сигнального ензиму IRE1 у клітинах гліоми U87 призводить до глибоких змін у транскрипції численних груп генів. Аналіз показав, що найбільші зміни характерні для генів, пов'язаних із такими процесами, як диференціація клітин, регулювання передачі сигналів, проліферація клітин та експресія генів.

Оксана Маньковська (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ) підкреслила, що рання діагностика, прогноз розвитку пухлини та вибір відповідної мішені для лікування раку є найважливішими темами сучасного онкологічного дослідження. За допомогою тканинної біопсії вивчається лише просторовий зразок, який містить обмежений обсяг інформації і не може дати повну характеристику пухлини. Визначення маркерів пухлин у біологічних рідинах (рідка біопсія) може бути чудовим рішенням для таких проблем.

Було виявлено, що метилювання генів *PTEN*, *NKX3.1* та *RASSF* відбулось у 71,4% зразків, найбільш часто – у *PTEN* (87,5%). Для раку сечового міхура метилювання *NKX3.1* відбулось у 100% всіх випадків, гена *RASSF1A* – у 35 з 36 випадків.

Маркери, які базуються на виявленні метилювання генів супресорів пухлини в біологічних рідинах, можуть вказувати на утворення пухлини навіть на ранній стадії.

Кандидат біологічних наук Ольга Караман (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ) представила обгрунтовані дані щодо корекції пухлино-асоційованої анемії при використанні експериментальних протипухлинних вакцин. Так, введення вакцин на основі клітинного антигену карциноми легені Льюїс із низькою ангіогенною активністю подовжує тривалість життя тварин із трансплантованою карциномою. У результаті застосування цих вакцин співвідношення прозапальних цитокінів у сироватці крові мишей є більш збалансованим (зокрема, підвищення концентрації TNF та контроль рівня IL-1), що сприяє збереженню функціональної активності клітинних протипухлинних ефектів та забезпечує антиметастатичну дію.

Кандидат біологічних наук Оксана Скачкова (Національний інститут раку, м. Київ) представила дані щодо створення нановакцин на основі дендритних клітин хворого, навантажених наночастками оксиду заліза. Як правило, міграційна активність дендритних клітин знижена у пацієнтів, хворих на рак. З метою підвищення міграційної активності дендритні клітини було трансфіковано наночастками оксиду заліза, після чого на лімфатичні вузли експериментальних тварин діяло магнитне поле. Навіть такі попередні результати є обнадійливими для створення нановакцин.

Проведений захід демонструє високий науковий потенціал країни, про що свідчить тематика та наукові здобутки доповідачів. Варто зазначити, що всі доповіді в рамках конференції подавалися виключно англійською. У роботі конференції взяли участь більше 70 дослідників.

Підготувала ***Катерина Марушко***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці –330 грн;
- на 6 місяців – 660 грн;
- на 12 місяців – 1320 грн.

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

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

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

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

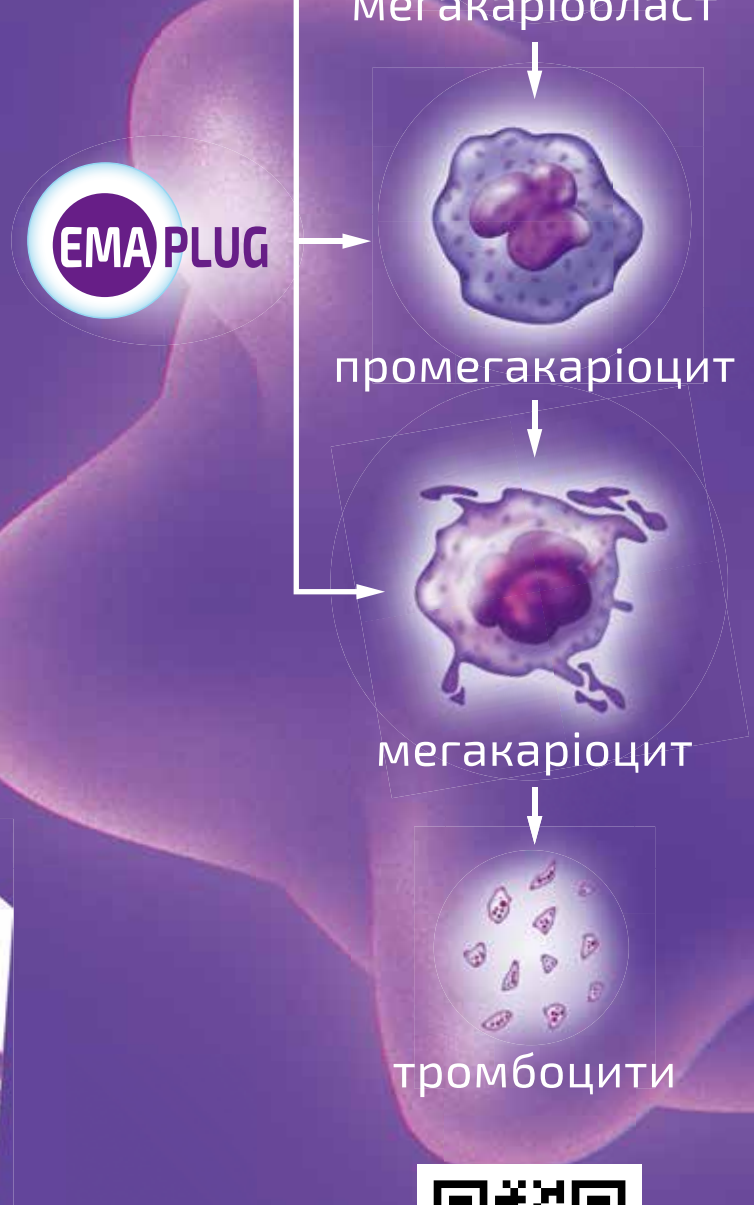
EMA PLUG

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів шляхом стимуляції дозрівання мегакаріоцитів

ЕМАПЛАГ забезпечує ріст кількості тромбоцитів у крові на 4-5 день після першого введення із досягненням їх піку на 12-13 день[1,2,3]

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



Дізнайтесь більше на сайті emaplug.com.ua

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

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

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

ЮРІЯ·ФАРМ

Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування

У рамках VIII науково-практичної конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», що відбулася 27-28 квітня цього року, особливу увагу привернуло секційне засідання, присвячене проблемним питанням тромбоцитопенії. Слід відзначити, що у роботі засідання взяли участь не тільки українські спеціалісти, а й гості з Китайської Народної Республіки. На засіданні були розглянуті різні аспекти тромбоцитопенії, а також наявні терапевтичні можливості, серед яких особливе місце займає рекомбінантний людський тромбопоетин (рлТПО).

Завідувач відділення онкології госпіталю Sixth People професор Яо Янг (Yao Yang, м. Шанхай, Китайська Народна Республіка) присвятив свою доповідь особливостям лікування тромбоцитопенії, індукованої хіміотерапією (ХТ), у пацієнтів онкологічного профілю. Хіміопрепарати здатні пригнічувати поділ, диференціацію та проліферацію мегакаріоцитів кісткового мозку, що призводить до порушення утворення тромбоцитів (рівень тромбоцитів у периферичній крові буде меншим за 100×10^9/л). Цей стан зазвичай виникає через 3-14 днів після проведеної ХТ.

При аналізі даних 47 159 пацієнтів зі США, яким загалом протягом 2000-2007 рр. було проведено 75 243 цикли ХТ, встановлено, що загальна частота виникнення тромбоцитопенії, індукованої ХТ, становить 22,36%. При цьому виникнення тромбоцитопенії 3-4 ступеня тяжкості більш характерне для пацієнтів з недрібноклітинним раком легені, злоякісними новоутвореннями яєчника та крові. Було також виявлено, що застосування ХТ на основі гемцитабіну та платини асоціювалося з частішим виникненням тяжкої тромбоцитопенії і потребою у трансфузії тромбоцитів. Тромбоцитопенія 3 ступеня тяжкості була діагностована у 6,5% пацієнтів, які отримували ХТ на основі платини, а 4 ступеня – у 4,1%, ХТ на основі гемцитабіну – у 7,8 і 3,4% відповідно. Переливання тромбоцитарної маси потребував 1% хворих, які отримували ХТ на основі платини, і 1,8% – на основі гемцитабіну (Y. Wu et al., 2009).

Тромбоцитопенія може розвинутися вже після першого циклу ХТ, поступово прогресуючи з кожним наступним циклом. Аналіз даних 961 пацієнта виявив, що ймовірність виникнення тромбоцитопенії збільшується з кожним наступним циклом ХТ. У пацієнтів, які проходили 1-й цикл ХТ, загальна частота виникнення тромбоцитопенії становила 13,1%, тромбоцитопенії 3-4 ступеня тяжкості – 3,9%. У хворих, які проходили 4-й цикл ХТ, частота виникнення тромбоцитопенії 3 та 4 ступеня тяжкості становила вже 19,3 і 9,0% відповідно (Lu You, 2015).

Розвиток тромбоцитопенії зумовлює необхідність відтермінування ХТ більш ніж на 7 днів або навіть її відміни, зниження дози препаратів. Цей стан асоціюється із високим ризиком спонтанних кровотеч і необхідністю проведення трансфузії тромбоцитів (A. Hitron, 2011). Загалом тромбоцитопенія, індукована ХТ, призводить до погіршення якості життя, зниження ефективності ХТ і виживаності пацієнтів, а також до збільшення витрат на лікування.

Протипухлинні препарати найактивніше діють на клітини, для яких властивий швидкий поділ. Тому при проведенні ХТ найбільшою мірою страждає кістковий мозок як орган, що характеризується високою репродуктивною здатністю гемопоетичних клітин. Основними механізмами розвитку тромбоцитопенії, індукованої ХТ, є руйнування плюрипотентних стовбурових клітин і клітин-попередників мегакаріоцитів, пригнічення NF-kB – ключового регулюючого фактора транскрипції, а також апоптоз тромбоцитів.

Основною метою корекції тромбоцитопенії, індукованої ХТ, є зменшення клінічних ризиків, гарантія своєчасного проведення ХТ у повному обсязі, покращення якості життя пацієнта. З метою стандартизації діагностики та лікування тромбоцитопенії, індукованої ХТ, радою експертів з Китаю було розроблено відповідний консенсус. При виявлені тромбоцитопенії насамперед оцінюють ступінь її тяжкості та наявність геморагічного синдрому:

- 1 ступінь – рівень тромбоцитів $>75\times10^9$/л;
- 2 ступінь – $50\text{-}75\times10^9$/л;
- 3 ступінь – $25\text{-}50\times10^9$/л;
- 4 ступінь $<25\times10^9$/л.

Усунення тромбоцитопенії починається з негайного припинення ХТ, воно включає зниження доз хіміопрепаратів або перехід, якщо це можливо, на менш токсичну щодо кісткового мозку схему лікування, а також корекцію рівня тромбоцитів. Переливання тромбоконцентрату здійснюють при виникненні геморагічного синдрому, а також при рівні тромбоцитів $<10\times10^9$/л незалежно від клінічної картини. Застосування рлТПО рекомендовано пацієнтам з рівнем тромбоцитів $<75\times10^9$/л, а також перед проведенням хірургічного втручання з метою збільшення концентрації тромбоцитів до безпечного рівня; терапія триває до відновлення вмісту тромбоцитів $\geq100\times10^9$/л або досягнення абсолютного приросту рівня тромбоцитів $\geq50\times10^9$/л. При рівні тромбоцитів $10\text{-}75\times10^9$/л можливе також застосування інтерлейкіну-11. При рівні тромбоцитів $75\text{-}100\times10^9$/л проводиться тільки спостереження за станом пацієнта.

Введення рлТПО протягом 6-24 год після ХТ доцільне у пацієнтів з високим ризиком кровотечі, а саме: кровотечі в анамнезі; рівень тромбоцитів $<75\times10^9$/л перед проведенням ХТ; проведення ХТ на основі платини, гемцитабіну, цитарабіну та антрацикліну; тромбоцитопенія, викликана інфільтрацією кісткового мозку; поганий функціональний статус та променева терапія на ділянку тазових кісток або груднини в анамнезі. Профілактичне введення рекомбінантного тромбопоетину людини у пацієнтів з індукованою хіміотерапією тромбоцитопенією в анамнезі дозволяє провести ХТ у повному обсязі, а також знизити ризик розвитку кровотеч при подальшому лікуванні.

Доповідь **завідувача відділення гематології госпіталю Shanxi Dayi, професора Ма Ліанмінь (Ma Liangming, Китайська народна республіка)** була присвячена веденню пацієнтів із первинною імунною тромбоцитопенією. Як відзначив доповідач, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) становить одну третину усіх геморагічних захворювань у світі. Згідно з епідеміологічними даними, кількість випадків ІТП зростає з віком, найбільший рівень захворюваності встановлено у жінок середнього віку і чоловіків 60-70 років.

Механізм розвитку ІТП полягає у прискореному руйнуванні тромбоцитів аутоантитілами, а також у зниженні продукування тромбоцитів. Ризик виникнення кровотечі при ІТП підвищується у пацієнтів старшого віку, при дефектах функціонування тромбоцитів, дефіциті факторів згортання, неконтрольованій гіпертензії, хірургічному втручанні або травмі, а також у разі застосування нестероїдних протизапальних засобів та антикоагулянтів. Одним із основних напрямів лікування при ІТП є протидія руйнуванню тромбоцитів за рахунок видалення селезінки, терапії кортикостероїдами, ритуксимабом та імунодепресантами. З метою поповнення пулу тромбоцитів і стимулювання їх вироблення можливе застосування рекомбінантного тромбопоетину людини, роміплостиму й ельтромбопагу.

Вибір терапевтичного режиму залежить від особливостей перебігу ІТП. Пацієнти з уперше діагностованою ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, як правило, потрапляють у лікарню внаслідок гострої кровотечі, вони потребують негайної терапії цього загрозливого стану та покращення якості життя. Друга група пацієнтів – ті, у яких лікування кортикостероїдами не було ефективним або з рецидивом захворювання. Ці хворі потребують застосування препаратів другої лінії терапії, а також спленектомії. Третя група, найбільш складна, – пацієнти з рефрактерною тромбоцитопенією.

На території Китайської Народної Республіки було проведено низку досліджень щодо лікування хворих на ІТП, в тому числі за допомогою рлТПО.

Зокрема, в одному із таких досліджень оцінювали ефективність монотерапії рекомбінантним тромбопоетином людини у пацієнтів з ІТП тяжкого ступеня (Liu Xiafan et al., 2015). У 7 з 92 пацієнтів ІТП було діагностовано вперше, у 29 пацієнтів ІТП була наявна протягом тривалого часу, у 56 пацієнтів ІТП мала хронічний характер; середній рівень тромбоцитів перед лікуванням становив 50×10^9/л. Пацієнти отримували рлТПО у дозі 300 ОД/кг на день протягом 14 днів, після закінчення лікування спостереження тривало 1 тиждень. У разі виникнення критичного стану або кровотечі застосовували трансфузії тромбоцитів. За результатами дослідження повна відповідь на лікування у пацієнтів з уперше діагностованою ІТП становила 42,8%, з тривалою ІТП – 34,5%, з хронічною ІТП – 42,8%. Згідно з результатами дослідження, застосування рлТПО як монотерапії забезпечує хороший лікувальний ефект і дає змогу знизити ризик розвитку кровотечі у пацієнтів з ІТП тяжкого ступеня.

Ефективність рлТПО у комбінації з високодозовою терапією дексаметозом вивчали у багатоцентровому рандомізованому дослідженні з участю пацієнтів з уперше діагностованою ІТП. Учасники дослідження (n=240) були рандомізовані на 2 рівні групи. Пацієнти першої групи отримували рлТПО в комбінації з високодозовою терапією дексаметазоном, другої групи – лише дексаметазон. Первинною кінцевою точкою дослідження був рівень відповіді на лікування через 6 міс, вторинною – кількість пацієнтів зі стійкою ремісією протягом 1 року, а також оцінка безпечності терапії. На 14-й день лікування повна відповідь була досягнута у 56,16% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, і лише у 28,33% пацієнтів, котрі отримували дексаметазон. У групі рлТПО середня тривалість відповіді на терапію становила 5 міс, а у контрольній групі – 3 міс. Очевидною є перевага поєднання рлТПО з високодозовою терапією кортикостероїдами.

Продовження на стор. 38.

Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 37.

У пацієнтів з рецидивом ІТП або неефективністю гормональної терапії поєднання рлТПО з ритуксимабом дозволяє подовжити безрецидивний період (Hai Zhoi et al., 2015).

Ефективність рлТПО також досліджували у дітей з ІТП. У дослідження включили 67 дітей з рецидивом захворювання або неефективністю першої лінії терапії (Huang Yueting, 2015). Пацієнти групи лікування (n=40) отримували рлТПО, контрольної групи (n=27) – віндезин у комбінації з внутрішньовенним імуноглобуліном. Відповідь на лікування в обох групах була зіставною (68,29% проти 65,38%; P=0,806). Швидкість збільшення рівня тромбоцитів у групі рлТПО була більшою, ніж у контрольній групі, середній рівень тромбоцитів у групі рлТПО також був вищим (43×10^9/л проти 32×10^9/л; p=0,042]. Жодних серйозних побічних ефектів в обох групах не спостерігали.

Таким чином, рлТПО дозволяє швидко підвищити рівень тромбоцитів, а також може застосовуватися протягом тривалого часу. Він є ефективною терапевтичною опцією у пацієнтів з ІТП, може застосовуватись як у хворих із первинною, так і з хронічною, рефрактерною ІТП. Як показало дослідження, суттєвою перевагою є можливість використання рлТПО у дітей, у яких практично відсутні побічні реакції, що дозволяє розширити можливості їх лікування.

Доповідь **наукового керівника відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктора медичних наук, професора Юлії Володимирівни Давидової** була присвячена онкогематологічним захворюванням у період вагітності. Спікер підкреслила, що в Україні існують обставини, які поглиблюють проблему ведення пацієнток з цією патологією. Зокрема, незважаючи на те що для досить поширеного стану – залізодефіцитної анемії (ЗДА) – існує національний протокол і розроблено варіанти лікування, відзначається інертність у прийняті рішень щодо обстеження, лікування та контролю за цим станом. Стосовно більш рідкісних, але не менш серйозних станів (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, гемобластози, мієлопроліферативні захворювання, лімфоми) перелік проблем набагато більший. Так, немає ні національних протоколів, ні практичних рекомендацій (є лише публікація «Практикум по екстрагенітальній патології для ведення пацієнток з тромбоцитопенією при вагітності»); відсутні реєстри і можливість тривалого спостереження; не розроблено єдиний підхід до стратегії і тактики лікування; можливість проводити дорогу хіміотерапію мають тільки обласні онкологічні диспансери. Наданням кваліфікованої медичної допомоги вагітним пацієнткам групи ризику займається лише одна мультидисциплінарна команда в системі НАМН України, що працює в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», у зв'язку з цим там спостерігається великий наплив пацієнток із зазначеними видами патології.

ЗДА – клініко-гематологічний синдром, який характеризується порушенням синтезу гемоглобіну в результаті дефіциту заліза, розвивається на тлі різних патологічних (фізіологічних) процесів і проявляється ознаками анемії та сидеропенії. Скринінг на анемію виконують під час взяття вагітної на облік і на 28-му тижні вагітності. Нормальний вміст гемоглобіну у I триместрі вагітності становить 110 г/л, у II – 105 г/л, а у III – 110 г/л. Маркером депо заліза є феритин, його концентрація корелює з рівнем депо заліза. Рівень сироваткового заліза є достовірним індикатором кількості депонованого заліза. Зниження цього показника нижче 15 мг/л означає його абсолютний дефіцит.

Парентеральне введення препаратів заліза (Суфер) дозволяє швидко поповнити депо заліза. Згідно з протоколом Patient Blood Management, їх призначають у таких випадках:

- зниження рівня гемоглобіну <90 г/л при тяжкій екстрагенітальній патології;
- рівень гемоглобіну <80 г/л перед проведенням планового кесаревого розтину;
- передлежання плаценти;
- непереносимість препаратів заліза для перорального застосування, а також відсутність ефекту від їх уведення.

Внутрішньовенне введення препаратів заліза також здійснюють у разі вагітності високого ризику (серцево-судинна патологія, захворювання крові, онкологічні захворювання).

Тромбоцитопенія виникає у 8-10% всіх вагітних. Найчастіше причинами її розвитку є ІТП, гестаційна тромбоцитопенія, тяжка прееклампсія, HELLP-синдром, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Диференційну діагностику між фізіологічною гестаційною тромбоцитопенією та ІТП проводять на підставі анамнезу та клініко-лабораторних даних. Для гестаційної тромбоцитопенії не характерна наявність до вагітності будь-яких спонтанних кровотеч (носових, ротових), а зменшення кількості тромбоцитів реєструють лише у III триместрі вагітності. При ІТП кількість тромбоцитів зменшена спочатку, в анамнезі є дані про кровоточивість різних органів і, нерідко, про наявність аутоімунних захворювань. При ІТП пацієнти потребують лікування у 30-50% випадків, а за наявності рефрактерних форм – введення рекомбінантного тромбопоетину людини.

Відповідно до тактики родорозрішення, що використовується у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», кесарів розтин жінкам з ІТП виконують тільки за акушерськими показаннями. Новонародженим проводять моніторинг кількості тромбоцитів. Необхідно зважати, що ризик для матері при проведенні кесаревого розтину значно вищий у порівнянні з пологами через природні шляхи. Слід уникати рутинної епізіотомії; з 2015 р. використовується гель Гінодек з метою профілактики інфікування і травматизації пологових шляхів.

Оскільки аутоантитіла можуть руйнувати тромбоцити донора, рекомендовано призначення рлТПО (Емаплаг) у другій лінії терапії. Пацієнтки також можуть потребувати швидкого насичення депо заліза, якого вдається досягти за рахунок парентерального введення сахарату заліза до і після пологів.

Професор наголосила, що в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України» за 2 роки зафіксовано 4 випадки гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ) та 3 випадки гострого лімфоцитарного лейкозу. ГМЛ виникає з частотою 1 на 75 тис. вагітностей. Ю.В. Давидова підкреслила, що лікування будь-якого злоякісного новоутворення крові у період вагітності є серйозною проблемою для лікаря, пацієнтки та плода. Онкологи протягом двох останніх десятиріч призначають вагітним комбіновану хіміотерапію у II та III триместрі, а тривале спостереження за дітьми від матерів, які отримували ХТ у період гестації, давало змогу виявити незначні побічні ефекти.

Згідно з Британськими клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнток з ГМЛ, лікування жінок під час вагітності розпочинають одразу після встановлення діагнозу. Якщо діагноз встановлено у I триместрі вагітності, то благополучне виношування є малоймовірним, тому її переривають. У разі встановлення діагнозу після 32 тижнів вагітності пологи проводять перед початком ХТ, а під час індукційної ХТ з приводу ГМЛ призначають стандартну схему: даунорубіцин та цитарабін «3+10». Британські клінічні рекомендації щодо ведення вагітних з ГМЛ є важливою основою для створення власного протоколу надання спеціалізованої допомоги, але потребують адаптації. Так, в Україні не зареєстрований даунорубіцин, терапія проводиться ідарубіцином.

Важливим кроком для вирішення проблем, пов'язаних з гематологічними захворюваннями у період вагітності, є створення відповідної мультидиципліарної команди, яка має включати акушера-гінеколога, гематолога, спеціаліста з ведення екстрагенітальної патології терапевтичного профілю. Спільне ведення пацієнток під час вагітності, пологів і у післяпологовий період, а також модифікація терапії основного захворювання у період гестації дозволить вдосконалити тактику ведення таких хворих.

Доповідь **завідувача онкологічного центру госпіталю Wuhan Union професора Дай Сяофань (Dai Xiaofang, Китайська Народна Республіка)** стосувалася захисту мегакаріоцитів і вторинної профілактики тромбоцитопенії із застосуванням рлТПО. Доповідач зазначила, що тромбоцитопоез – процес утворення та появи в периферичній крові тромбоцитів – контролюється насамперед цитокіном, який синтезується в основному клітинами печінки, – тромбопоетином (ТПО). ТПО зв'язується зі своїм рецептором на мембрані клітин – попередників мегакаріоцитів, активує ріст, дозрівання і диференціювання цих клітин. Потім утворюються тромбоцитарні гранули, і відбувається демаркація цитоплазми на ділянки, які фрагментуються у зрілі тромбоцити, відділяючись від клітини-мегакаріоцита. Початкові етапи диференціювання тромбоцитів підтримують інтерлейкін (IL)-3 і IL-5, а відділення тромбоцитів від мегакаріоцитів прискорюють IL-6 і IL-11. Тромбопоетин – фізіологічний регулятор утворення тромбоцитів, який експресується переважно в печінці, нирках і меншою мірою – у стромі кісткового мозку. На всіх стадіях він стимулює ріст і розвиток мегакаріоцитів, а також проліферацію попередників мегакаріоцитов і стовбурових кровотворних клітин. У ході досліджень також було виявлено, що ТПО захищає мегакаріоцити від апоптозу та збільшує їх виживаність (A. Riche et al., 1996).

Дія хіміопрепаратів спрямована на пригнічення клонів клітин, які активно діляться. Це основний принцип, закладений у цитостатичну терапію, оскільки пухлина неконтрольовано росте, а основна маса нормальних клітин оновлюється повільно. Кровотворні клітини, в тому числі тромбоцити, теж постійно діляться і тому чутливі до ХТ (метотрексат, карбоплатин та ін.). Останні пригнічують функцію кровотворних органів, у тому числі мегакаріоцитарну диференціацію на різних її етапах, знижують рівень тромбопоетину, що призводить до розвитку тромбоцитопенії. Таким чином, на фоні ХТ продукція мегакаріоцитів значно знижується, а рівень апоптозу мегакаріоцитів навпаки підвищується. Хіміотерапевтичні препарати чинять більший цитотоксичний вплив на ранні клітини-попередники, ніж поліплоїдні мегакаріоцити і клітини CD34, які відіграють роль на ранніх етапах кровотворення і впливають на зв'язування стовбурових клітин з позаклітинним матриксом кісткового мозку або безпосередньо зі стромальними клітинами.

Переливання донорських тромбоцитів забезпечує швидке підвищення рівня цих клітин, підтримує гемостаз, дає час для відновлення компенсаторних можливостей мегакаріоцитів і знижує ризик виникнення спонтанних кровотеч. Однак до недоліків такого методу можна віднести ризик розвитку інфекційних

захворювань (гепатит С, ВІЛ-інфекція), трансфузійних реакцій і алоімунізації. Оскільки ХТ індукує апоптоз мегакаріоцитів та їх попередників, одним із патогенетично обумовлених напрямів лікування тромбоцитопенії у хворих онкологічного профілю є використання факторів росту тромбоцитів, таких як рекомбінантний тромбопоетин людини, IL-11, агоністи рецептора ТПО та ін. Рекомбінантний людський ТПО – глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню рівня тромбоцитів периферичної крові.

У низці досліджень продемонстровано ефективність застосування рлТПО при тромбоцитопенії, спричиненій онкологічними захворюваннями, а також отримуваною терапією. На тлі прийому рлТПО потреба в переливанні тромбоцитарної маси після хіміотерапії знижується на 54,8%, відповідно знижується ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із трансфузією. Тромбопоетин характеризується антиапоптозним впливом на мегакаріоцити: при введенні рлТПО рівень мегакаріоцитів прогресивно збільшується вже на 3-й день, у той час як кількість апоптозних клітин протягом усієї тривалості ХТ залишається практично незмінною.

Доповідач представила алгоритм лікування тромбоцитопенії, індукованої ХТ, розроблений у Китаї. Загальноприйнятий підхід – це проведення трансфузії тромбоконцентрату при зменшенні рівня тромбоцитів $<10\times10^9$/л та терапія рекомбінатним тромбопоетином людини при рівні тромбоцитів $<50\times10^9$/л.

Примітним пунктом цього протоколу є вторинне профілактичне лікування тромбоцитопенії. Пацієнтам, у яких тромбоцитопенія виникла на фоні попереднього циклу ХТ, рекомендовано використання фактора росту тромбоцитів до та після курсу ХТ для забезпечення успішного лікування та запобігання критичному зниженню рівня тромбоцитів.

Доцільність цього підходу вивчали у 6 когортах пацієнтів із саркомою (73 оцінених пацієнтів), які отримували ХТ доксорубіцином та іфосфамідом. У різних групах пацієнти отримували рлТПО до та/або після 2-го і подальших циклів ХТ. Результати порівнювали з такими групи історичного контролю (1-й цикл ХТ, у якому рлТПО не вводили).

За результатами дослідження рівень тромбоцитів у 2-му циклі ХТ був вищим порівняно з 1-м у 80% пацієнтів ($p<0,001$), яким рлТПО починали вводити за 5 днів до ХТ, тоді як при інших режимах профілактики цей рівень становив всього 17%. Потреба у трансфузії тромбоцитів протягом чотирьох циклів ХТ була значно нижчою у пацієнтів, які починали отримувати рлТПО за 5 днів до ХТ (три дози до/одна доза після курсу ХТ або одна доза до/одна після) в порівнянні з пацієнтами, які отримували рлТПО пізніше: 11 та 47% відповідно. Ці результати підтверджують доцільність призначення рекомбінантного тромбопоетину людини до курсу ХТ і його оптимальні терміни (починаючи з 5-го дня до ХТ) для зниження ступеня вираженості тромбоцитопенії. Одним з цікавих результатів цього дослідження було те, що лише дворазове введення низьких доз рлТПО за 5 днів до і після ХТ виявилося достатнім для досягнення хорошого клінічного ефекту (S. Vadhan-Raj et al., 2003).

В іншому дослідженні оцінювали ефективність короткочасного переривчастого профілактичного застосування рлТПО у пацієнтів з недрібноклінним раком легень. У дослідженні взяли участь 24 пацієнти з раком легень, які перенесли тромбоцитопенію тяжкого ступеня під час останнього циклу ХТ. Вони отримували профілактичне лікування рекомбінантним тромбопоетином людини в наступному циклі ХТ на основі гемцитабіну та препаратів платини. Рекомбінантний людський ТПО вводили підшкірно в дозі 300 ОД/кг на 2-й, 4-й, 6-й та 9-й день.

Рівень тромбоцитів після профілактичного лікування рлТПО був значно вищим, ніж у групі контролю: $(56\pm16)\times10^9$/л проти $(28\pm13)\times10^9$/л; $p<0,001$. Тривалість тромбоцитопенії також була коротшою на фоні введення рлТПО – 8±2 дні проти 12±3 дні, $p<0,001$ (Y.H. Xu et al., 2011). Отже, профілактичне застосування рлТПО може зменшити тяжкість і скоротити тривалість тромбоцитопенії, викликаної хіміотерапією, у хворих із солідними пухлинами.

* * *

Таким чином, тромбоцитопенія – серйозна проблема, що підвищує частоту геморагічних ускладнень і пов'язану з цим смертність. Зменшення кількості тромбоцитів найчастіше виникає при злоякісних новоутвореннях як наслідок основного захворювання і проведеної хіміотерапії та у пацієнтів з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Застосування рекомбінантного тромбопоетину відкриває нові можливості в лікуванні тромбоцитопенії, дає змогу прискорити нормалізацію рівня тромбоцитів у периферичній крові та його підтримку в оптимальному діапазоні шляхом стимуляції тромбоцитопоезу. Рекомбінантний тромбопоетин людини забезпечує можливість вчасно провести курс хіміотерапії і досягнути цілей лікування онкологічних захворювань.

Підготувала ***Катерина Марушко***

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I 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.П. Колесник, д. мед. н, профессор кафедры онкологии и онкохирургии, **А.В. Каджоян**, к. мед. н., ассистент кафедры онкологии и онкохирургии Запорожского государственного медицинского университета, **А.О. Кабаков**, врач-онколог

Диагностика и лечение больных раком яичника

Обзор клинических рекомендаций

А.П. Колесник

Согласно статистическим данным, в 2012 году в мире зарегистрировано 238719 новых случаев рака яичника (РЯ) и 151917 (63,6%) случаев смерти от данной патологии [2]. По прогнозам, в 2020 году во всем мире будет зарегистрировано до 190000 новых случаев РЯ [1]. В Украине, согласно данным Канцер-реестра, в 2015 году выявлено 3477 новых случаев РЯ и 1862 (53,5%) случаев смерти от РЯ [3]. Выделяют эпителиальные и неэпителиальные типы РЯ. Эпителиальные опухоли составляют более 90% всех случаев РЯ [4].

Факторы риска развития РЯ

Среди факторов риска развития РЯ наиболее значимыми являются:

- бесплодие;
- возраст старше 35 лет – чаще всего РЯ регистрируют у женщин в возрасте 60-70 лет [5, 6];
- гормонотерапия в период постменопаузы;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- стимуляция яичников для оплодотворения *in vitro*;
- семейный анамнез (в первую очередь пациентки, имеющие два или более случаев РЯ у родственников); также отмечается связь РЯ с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Изучены также факторы, которые могут снижать риск развития РЯ. К этим факторам относятся:

- молодой возраст;
- рождение первого ребенка до 25 лет;
- кормление ребенка грудью;
- использование пероральных контрацептивов;
- профилактическая билатеральная сальпингоофоректомия снижает риск развития РЯ, рака молочной железы, рака маточных труб и первичного рака брюшины у женщин с высоким риском (мутации *BRCA1* и *BRCA2*); указанные факторы снижают риск развития РЯ на 30-60% [4, 5].

Скрининг

Остается актуальным вопрос скрининга РЯ, что связано с диагностированием данного заболевания у 70% пациенток на поздних стадиях [5].

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), проведение скрининга РЯ в общей популяции не улучшает показатели общей выживаемости (ОВ). Так, согласно результатам исследования с участием более 78000 женщин, скрининг с использованием трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) и определения уровня углеводного антигена (СА-125) не снижает смертность от РЯ. Однако некоторые авторы считают целесообразным проведение теста на СА-125, а также использование трансвагинального УЗИ в качестве скрининговых методов [5].

В исследованиях, посвященных скринингу РЯ, доказана неэффективность использования скрининг-теста OvaSure (основанный на определении 6 маркеров: лептина, пролактина, остеопонтина, инсулиноподобного фактора роста II, макрофагального фактора ингибирования, СА-125) для раннего выявления РЯ. Другие исследования показывают, что уровни СА-125, HE4, мезотелина, B7-H4, DcR3 (рецептора) и спондина-2 не повышаются на ранних стадиях заболевания, соответственно – исследования непригодны для диагностики раннего РЯ [5].

Обсуждается целесообразность использования в качестве скрининга РЯ теста OVA1, включающего 5 маркеров: транстиретин, аполипопротеин А1, трансферрин, бета-2-микроглобулин и СА-125.

Диагностика

Первичная диагностика у пациенток с подозрением на РЯ должна включать:

- сбор семейного анамнеза;
- оценку степени генетического риска;
- определение СА-125 или других опухолевых маркеров (по клиническим показаниям);
- УЗИ и/или компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости и малого таза (по клиническим показаниям);
- общий и биохимический анализ крови;
- рентгенографию или КТ органов грудной полости (по клиническим показаниям);
- проведение биопсии любых очаговых новообразований [5].

Симптомы

Обнаружить РЯ на ранних стадиях заболевания довольно тяжело из-за локализации яичников в брюшной полости и биологии опухоли (в основном эпителиальный РЯ – ЭРЯ) [5]. В то же время РЯ не является бессимптомным заболеванием (только у 5-10% женщин отмечается его бессимптомное течение) [4].

Симптомы, позволяющие предположить наличие РЯ:

- увеличение объема живота (асцит);
- боль в области малого таза или животе;
- быстрое насыщение при приеме пищи;
- недержание мочи, частое мочеиспускание (особенно если эти симптомы проявляются больше 12 раз в месяц);
- затруднение дефекации, кишечные расстройства (пациенткам с неспецифическими желудочно-кишечными симптомами диагноз может быть установлен ошибочно);
- необъяснимая потеря массы тела, утомляемость;
- кровотечение в постменопаузе, ректальное кровотечение [4-6].

Лабораторные исследования

В диагностике РЯ важное место занимают лабораторные исследования. Чаще всего используют такие опухолевые маркеры, как СА-125, ингибин, альфа-фетопротеин, бета-хорионический гонадотропин [5]. Измерение содержания СА-125 в сыворотке крови – это тест, наиболее широко используемый для выявления РЯ. СА-125 представляет собой гликопротеин. Повышенная концентрация СА-125 может быть связана со злокачественными опухолями поджелудочной, молочной желез, легких, толстой кишки и яичников. Уровень СА-125 повышен у женщин с асцитом, плевральным или перикардиальным выпотом, а также в послеоперационный период [4].

Приблизительно 80% пациенток с запущенными стадиями РЯ имеют повышенную концентрацию СА-125 в сыворотке крови. Тем не менее не более 50% пациенток с клинической I стадией заболевания имеют повышенный уровень СА-125 [4].

Женщины в возрасте старше 50 лет, которые обращаются к своему лечащему врачу по поводу симптомов РЯ чаще 12 раз в месяц, должны регулярно сдавать тест на уровень СА-125. Если последний показатель составляет ≥35 МЕ/мл, необходимо выполнить УЗИ брюшной полости и малого таза [6].

Инструментальная диагностика

По данным Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), стадирование РЯ производится на основании патоморфологического исследования опухоли. Однако на начальном этапе с целью оптимизации предоперационного стадирования РЯ необходима радиологическая оценка опухолевого процесса [4].

Инструментальная диагностика РЯ включает:

1) УЗИ – применяется для первичной оценки распространенности опухолевого процесса [5]. Женщинам с повышенным уровнем СА-125 следует выполнить УЗИ брюшной полости и малого таза в течение 2 недель с момента получения результатов теста на СА-125 [6];

2) МРТ малого таза – показано при проведении дифференциальной диагностики РЯ от фиброзной болезни, эндометриоза, дермоидных кист, а также при наличии противопоказаний к выполнению КТ [4, 5, 7];

3) КТ – необходимо для исключения или подтверждения наличия отдаленных метастазов [4, 5, 7];

4) позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ сканирование – может назначаться для оценки распространения заболевания в лимфатические узлы [5], однако при диагностике ранних стадий РЯ ПЭТ/КТ не рекомендуется [4];

5) патогистологическое исследование биоптата, взятого хирургическим путем (до, во время и после операции), – таким образом диагностируются большинство подтипов РЯ, включая редко встречающиеся гистопатологии; первичный рак брюшины и рак фаллопиевых труб обычно диагностируют после операции (если не было массивного вовлечения в процесс яичников) или перед операцией (при биопсии, если пациентка уже перенесла профилактическую билатеральную сальпингоофоректомию) [5].

При установлении диагноза РЯ не рекомендовано опираться на цитологическую верификацию опухолевого процесса, а необходимо гистологическое подтверждение заболевания. Первичная операция остается наиболее частым и предпочтительным подходом, однако в случае невозможности ее проведения желательно выполнять биопсию под контролем УЗИ, КТ либо с помощью лапароскопии [7].

По возможности следует избегать выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии опухолей яичника у пациенток с ранними стадиями заболевания с целью предотвратить разрыв опухолевой капсулы (кисты) и дальнейшую диссеминацию опухолевого процесса по брюшной полости. Однако выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии может быть рекомендовано пациенткам с массивным поражением яичников, которым невозможно провести хирургическое лечение.

Дифференциальную диагностику следует проводить от рака толстой кишки, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, лимфомы и доброкачественных образований яичника, а также от метастаза в яичнике (метастаз Крукенберга) [5].

Хирургическое стадирование

В современной литературе все еще дискутируется вопрос хирургического стадирования РЯ. Хирургическое стадирование РЯ включает аспирацию асцитической жидкости, биопсию париетальной

брюшины, удаление большого сальника, оценку тазовых и парааортальных лимфатических узлов, а также общую биопсию брюшины. Наличие положительных лимфатических узлов или вовлечение в процесс брюшины дает основание для постановки III стадии РЯ.

Согласно выводам европейских когортных исследований, полное стадирование, включая оценку лимфатических узлов, не рекомендуется выполнять в рутинной практике из-за отсутствия данных, демонстрирующих преимущество ОВ. В то же время имеются данные, подтверждающие пользу от оценки тазовых и парааортальных лимфатических узлов. В Великобритании лимфодиссекция тазовых и парааортальных лимфатических узлов не является стандартом, в то же время данная манипуляция применяется во многих североамериканских центрах.

Хирургическое лечение

Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), NCCN и клиника Mayo рекомендуют проведение хирургического лечения РЯ только опытным онкогинекологом, чтобы свести к минимуму необходимость повторного хирургического вмешательства [5].

Все усилия хирурга-онкогинеколога должны быть направлены на осуществление первичной циторедукции с целью максимального уменьшения размера всех видимых очагов в области малого таза. Обязательным этапом хирургического вмешательства является выполнение биопсии любых подозрительных на наличие метастазов образований брюшной полости и малого таза с последующей их интраоперационной патоморфологической оценкой. Данная тактика позволяет улучшить стадирование опухолевого процесса в ходе операции, что поможет определить оптимальный объем циторедукции [4, 5].

Хирургическое вмешательство на ранних стадиях РЯ

Целью хирургического вмешательства на ранних стадиях РЯ (злокачественный процесс ограничен поражением яичников) является резекция опухоли и обеспечение адекватного стадирования, которое, в свою очередь, дает необходимую информацию для планирования адъювантной химиотерапии [4].

Визуально увеличенные лимфатические узлы во время операции следует удалять, несмотря на отсутствие доказательств увеличения ОВ у пациенток с выполненной лимфодиссекцией [7].

В клиническом руководстве Национального института здравоохранения и медицины (NICE) в рамках оптимального хирургического стадирования I стадии РЯ рекомендуется проводить патоморфологическую оценку забрюшинных лимфатических узлов [4, 6].

Сохранение детородной функции и РЯ

Хирургическое вмешательство с сохранением репродуктивной функции может быть проведено у молодых женщин с ранними IA-IC стадиями РЯ, а также благоприятным гистологическим типом опухоли (муцинозный, серозный, эндометриоидный или смешанный типы, у пациенток со степенью дифференцировки G1 и G2) [7].

У женщин, которые хотят сохранить фертильность, требуется адекватное стадирование (исключая метастазы в печень, брюшину, забрюшинные лимфатические узлы, аппендикс и диафрагму) и обязательное обсуждение риска развития рецидива болезни.

У пациенток с IA стадией, высоко- и умеренно-дифференцированными опухолями возможно выполнение операции с сохранением фертильности при визуально нормальном контралатеральном яичнике, а также в случае отсутствия признаков вовлечения сальника и/или брюшины. Важным этапом хирургического вмешательства является оптимальное интраоперационное стадирование и проведение биопсии подозрительных участков брюшины [4]

Оптимальное хирургическое вмешательство при поздних стадиях заболевания

Несмотря на доказанную эффективность таргетной химиотерапии, а также появление новых методов лечения пациентов с запущенным РЯ (иммунотерапии), хирургический метод, в частности циторедуктивная операция, сохраняет свою важную значимость в комбинированном лечении распространенного РЯ [4].

Циторедуктивная операция. Цель хирургического вмешательства у пациенток с запущенными стадиями РЯ – полная циторедукция всех макроскопически видимых очагов [7]. Пациенткам со II-IV клиническими стадиями РЯ рекомендована циторедуктивная операция в качестве первичного (основного) лечения.

Циторедуктивная операция является оптимальной при размерах остаточной опухоли менее 1 см в максимальном диаметре. С целью ревизии брюшной полости и малого таза, а также интраоперационной оценки опухолевого процесса рекомендованным методом является лапароскопия.

Во время циторедуктивной операции необходимо придерживаться следующего алгоритма:

- удаление всех опухолевых очагов (чем полнее циторедукция, тем лучше результаты лечения);
- выполнение аспирации асцитической жидкости и биопсии брюшины с последующим цитологическим и патоморфологическим исследованием после лапаротомии;
- интактное удаление инкапсулированных образований;
- билатеральная тазовая и парааортальная лимфодиссекция рекомендована пациенткам с пораженными или подозрительными лимфатическими узлами.

Объем циторедукции может быть расширен в зависимости от распространения опухоли и вовлечения в процесс органов брюшной полости, а именно:

- резекция кишечника и/или аппендикса;
- резекция диафрагмы или других участков брюшины;
- резекция селезенки.

Отсроченная циторедуктивная операция. В некоторых случаях выполнение полной циторедукции (резекции всех видимых макроскопических очагов) у пациенток с III и IV стадией РЯ может быть невозможным. Такие пациентки нуждаются в проведении неоадъювантной химиотерапии [4, 5].

После 4 курсов неоадъювантной химиотерапии в случае положительного ответа на лечение или стабильного течения заболевания возможно выполнение циторедуктивной операции [4, 5].

Рецидив РЯ после отсроченной циторедуктивной операции возникает у 75% пациенток. Отсутствуют данные относительно увеличения ОВ у пациенток с повторной операцией при рецидиве РЯ [4].

Химиотерапия

Адъювантная химиотерапия при ранних (I-II) стадиях ЭРЯ. Большинство пациенток с РЯ после операции получают системную химиотерапию. Пациенткам с IA-IB стадиями РЯ (степень дифференцировки G1-2) проведение адъювантной химиотерапии нецелесообразно, так как общая пятилетняя выживаемость у них составляет выше 90% [5].

Адъювантную полихимиотерапию следует назначать пациенткам, которым выполнено неполное стадирование заболевания и с высоким риском развития рецидива заболевания (IC стадия, степень дифференцировки РЯ G2-G3 или IC стадия светлоклеточного РЯ) [7].

Рецидив ЭРЯ. Рецидив РЯ развивается примерно у 75% пациенток [4]. Прогноз после выявления рецидива болезни неблагоприятный, однако большинство пациенток преодолевает рубеж одногодичной выживаемости.

При выявлении рецидива РЯ NCCN не рекомендует повторное назначение препаратов платины, однако изменение графика введения паклитаксела может обеспечить частичное регрессирование или стабилизацию опухолевого процесса.

Женщинам с рецидивом РЯ и чувствительностью к препаратам платины рекомендовано назначение препаратов этой группы в сочетании с гемцитабином [4]. Пациенткам, чувствительным к препаратам платины, рекомендовано проведение 6 циклов комбинированной платиносодержащей химиотерапии.

В качестве монотерапии у пациенток с резистентностью к препаратам платины возможно назначение следующих лекарственных средств:

- доцетаксел;
- этопозид (перорально);
- гемцитабин;
- доксорубицин (липосомальная форма);
- паклитаксел с/без пазопанибом (еженедельно);
- топотекан.

Монотерапия карбоплатином или цисплатином назначается пациенткам в случае развития неприемлемой токсичности полихимиотерапии (ПХТ).

Роль гормональной терапии при рецидиве РЯ

Гормональная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы может быть использована у пациенток с рецидивом РЯ и химиорезистентностью к препаратам платины [4].

В настоящее время гормональная терапия с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы (тамоксифен, экземестан, анастрозол, летрозол) по-прежнему расценивается как альтернативный метод лечения у пациенток с отсутствием клинического ответа на химиотерапию.

Исследования, направленные на поиск новых молекул для пациенток с химиорезистентностью к препаратам платины, продолжаются [5].

Таргетная терапия при II-IV стадиях РЯ

У пациенток с IV стадией РЯ рекомендуется добавление в схему лечения бевацизумаба. В нескольких исследованиях (GOG 0218, ICON7) отмечено улучшение общей и безрецидивной выживаемости (БРВ) в случае применения данной опции [7].

В рандомизированном исследовании III фазы GOG 0218 оценивали эффективность использования бевацизумаба в комбинации с карбоплатином и паклитакселом по сравнению с лечением карбоплатином и паклитакселом. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания у пациенток, получающих бевацизумаб + химиотерапию, значительно возросла (14,1 против 10,3 мес; $p<0,001$) по сравнению с таковой у пациенток, получающих только химиотерапию [15, 16]. Женщины с асцитом, которые применяли бевацизумаб, имели значительное улучшение ОВ и БРВ по сравнению с пациентками, которые получали только химиотерапию.

В рандомизированном исследовании III фазы ICON7 также оценивали введение бевацизумаба с карбоплатином и паклитакселом [17]. Хотя данные исследования ICON7 относительно БРВ подтверждают выводы GOG 0218, однако преимущества в нем не являются статистически значимыми (увеличение БРВ на 2,4 мес; $p <0,05$) [18]. Последние данные ICON7 позволяют предположить, что ОВ была увеличена в подгруппе пациенток с неблагоприятным прогнозом, хотя во всей исследуемой когорте ОВ не увеличивалась [19]. Было отмечено, что у женщин с неблагоприятным прогнозом, получавших бевацизумаб + химиотерапию, увеличилась ОВ по сравнению с пациентками, у которых применяли только химиотерапию (средняя ОВ в случае приема бевацизумаба с химиотерапией составила 39,3 мес, химиотерапии – 34,5 мес; $p<0,03$).

Отмечена одинаковая эффективность дозы бевацизумаба 7,5 мг/кг или 15 мг/кг в случае введения препарата в течение 12-15 мес [7].

Рецидив ЭРЯ. В рандомизированных исследованиях III фазы AURELIA, OCEANS оценивали комбинированную терапию с включением бевацизумаба при рецидиве РЯ [20, 21]. В исследовании AURELIA была оценена эффективность бевацизумаба в сочетании с химиотерапией (еженедельный прием паклитаксела или топотекана) в сравнении с проведением только химиотерапии у пациенток с поздними стадиями платинорезистентного РЯ. Для женщин, принимающих бевацизумаб + химиотерапию, БРВ и ОВ составили 6,7 и 16,6 мес против 3,4 и 13,3 мес в случае применения только химиотерапии. Отношение рисков выживаемости составило 0,85.

При приеме бевацизумаба наиболее частыми нежелательными явлениями были гипертензия и протеинурия ≥2 степени; желудочно-кишечные

Продолжение на стр. 42.

А.П. Колесник, д. мед. н, профессор кафедры онкологии и онкохирургии, **А.В. Каджоян**, к. мед. н., ассистент кафедры онкологии и онкохирургии Запорожского государственного медицинского университета, **А.О. Кабаков**, врач-онколог

Диагностика и лечение больных раком яичника

Обзор клинических рекомендаций

Продолжение. Начало на стр. 40.

перфорации наблюдались у 2,2% женщин. С учетом результатов исследования AURELIA NCCN рекомендует следующие комбинации препаратов у пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ:

- еженедельный прием паклитаксела + бевацизумаба 1 раз в 3 недели;
- доксорубицин + бевацизумаб 1 раз в 3 недели;
- топотекан + бевацизумаб 1 раз в 3 недели [22, 23].

Данные комбинации бевацизумаба противопоказаны пациенткам с повышенным риском перфорации желудочно-кишечного тракта и ранее получавшим бевацизумаб [22, 24].

В рандомизированном исследовании III фазы OCEANS у пациенток с рецидивом РЯ оценивали эффективность платиносодержащей ПХТ (карбоплатин и гемцитабин) с добавлением в схему лечения бевацизумаба и без него. У пациенток, получавших химиотерапию + бевацизумаб, БРВ была увеличена по сравнению с только проведением ПХТ (12,4 против 8,4 мес; p <0,0001) [22]. Окончательный анализ не подтверждает увеличение ОВ при введении химиотерапии + бевацизумаба по сравнению с применением только химиотерапии (при использовании схемы бевацизумаб + химиотерапия ОВ составила 33,6 мес, только химиотерапии – 32,9 мес; p=65) [25].

Эксперты NCCN предполагают, что другие комбинированные схемы лечения могут быть более предпочтительными для пациенток с платиночувствительным РЯ, чем режимы с бевацизумабом. Кроме того, режим карбоплатин + гемцитабин + бевацизумаб рекомендуется только для пациенток, которые ранее не получали ингибиторы VEGF. На основании результатов клинических испытаний II фазы эксперты заключили, что монотерапия бевацизумабом предпочтительна у пациенток категории 2А [5].

Лучевая терапия при РЯ

Лучевая терапия редко используется в схеме лечения РЯ, рака маточных труб и первичного рака брюшины. Данный метод лечения не включен в рекомендации NCCN.

Применение паллиативной лучевой терапии возможно в целях контроля симптомов болезни у пациенток с рецидивом РЯ. Наиболее частым осложнением лучевой терапии является вагинальный стеноз, который может приводить к ухудшению сексуальной функции [5].

Поддерживающая терапия при РЯ

Несмотря на хороший первоначальный ответ на химиотерапию, у большинства пациенток с местно-распространенным и метастатическим РЯ возникает рецидив заболевания. В связи с этим было предложено использование поддерживающей терапии, целью которой является продление БРВ и тем самым – улучшение качества жизни этих женщин [4].

У пациенток с запущенными стадиями РЯ после проведенной первой линии химиотерапии и возникновения впоследствии рецидива болезни назначение ПХТ не рекомендуется [4].

Использование адъювантной в/б химиотерапии может быть рассмотрено у пациенток с РЯ при размере остаточной опухоли после первичной операции ≤1 см в диаметре. Согласно рекомендациям NCCN, эффективность в/б режима ПХТ должна быть оценена в рамках хорошо спланированных клинических исследований в медицинских центрах с наличием соответствующей технической базы [4].

В настоящее время доказана эффективность (увеличение БРВ и ОВ) применения ингибиторов поли-АДФ-рибозилполимеразы (PARP) в качестве поддерживающей терапии у пациенток с запущенным РЯ и наличием ответа на платиносодержащую ПХТ. Олапариб является первым PARP-ингибитором, который лицензирован Европейским агентством по лекарственным средствам для поддерживающего лечения или терапии рецидива РЯ с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2* [27-32].

Согласно стандартам NCCN, в первой линии лечения РЯ с наличием мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* возможно применение PARP-ингибиторов, в частности олапариба. При этом в случае резистентности опухоли к препаратам платины, согласно результатам клинических исследований, общая частота ответа составила 34% (полный ответ – 2%, частичный ответ – 32%) [29, 31, 33, 34].

Эксперты NCCN считают, что определение химиочувствительности *in vitro* для выбора режима химиотерапии при рецидиве РЯ не следует рекомендовать (категория 3) в связи с отсутствием доказанной эффективности такого подхода. Американское общество клинической онкологии рекомендует использовать тест на чувствительность опухоли к химиотерапии и возникновение резистентности к ПХТ только в рамках клинических исследований [36].

Стандартным подходом в оценке эффективности лечения остается выполнение КТ после проведенных 2-3 циклов ПХТ и выявление уровня СА-125 в крови [5].

Наблюдение

Возникновение рецидива заболевания можно диагностировать клинически (боль в области таза, уменьшение массы тела), биохимически (повышение уровня СА-125) и по данным радиологического (УЗИ, КТ, МРТ) исследования.

Пациенткам с любой стадией РЯ после окончания противоопухолевого лечения (операция, ПХТ, лучевая терапия и др.) показаны профилактические осмотры через каждые 2-4 мес в течение 2 лет, через 3-6 мес в течение 3 лет, далее – ежегодно в течение 5 лет. Осмотры должны включать:

- физикальное обследование, в том числе обследование таза;
- определение уровня СА-125 в крови;
- оценку генетического риска (если не выполнялась ранее);
- общий и биохимический анализ крови;
- КТ, МРТ, ПЭТ/КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза по клиническим показаниям.

Пациентки с диагнозом РЯ, получившие первичное лечение, должны знать симптомы (тазовая боль, вздутие живота, раннее насыщение, кишечная непроходимость, уменьшение массы тела и утомляемость), которые могут быть вызваны рецидивом заболевания.

Мониторинг уровня СА-125 в крови рекомендовано проводить до, в течение и после противоопухолевого лечения. В мультицентровом европейском исследовании было оценено использование СА-125 в качестве маркера для мониторинга рецидива РЯ после первичного лечения. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что раннее лечение рецидива РЯ на основании повышения уровня СА-125 при отсутствии симптомов рецидива не ассоциировано с увеличением выживаемости, а наоборот связано со снижением качества жизни женщин. NCCN считает, что врачи должны обсудить пользу и риск мониторинга уровня СА-125 со своими пациентками [5].

Литература

1. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. Cancer by the Numbers 2015. – P. 5.
2. GLOBOCAN. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. Рак в Україні, 2015-2016: Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 16 / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулакта та ін. – К., 2016. – С. 48-49.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Available at: http://www.sign.ac.uk/.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Available at: https://www.nccn.org/.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available at: http://www.nice.org.uk/.
7. European Society for Medical Oncology (ESMO). Available at: http://www.esmo.org/.
8. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354: 34-43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300.
9. Landrum L.M., Java J., Mathews C.A. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2013; 130: 12-18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540.
10. Landrum L.M., Java J., Mathews C.A. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2013; 130: 12-18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540.
11. Tewari D., Java J.J., Salani R. et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2015; 33: 1460-1466. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756.
12. Lesnock J.L., Darcy K.M., Tian C. et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. Br J Cancer 2013; 108: 1231-1237. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462720.
13. Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010; 363: 943-953. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904.
14. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S. et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1020-1026. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349.
15. Burger R.A. Brady M.F., Rhee J. et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecol Oncol 2013; 131: 21-26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906656.
16. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724.
17. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-2496. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725.
18. Hall M., Gourley C., McNeish I. et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. Br J Cancer 2013; 108: 250-258. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789.
19. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015; 16: 928-936. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797.
20. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 2039-2045. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265.
21. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32: 1302-1308. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997.
22. Stockler M.R., Hilpert F., Friedlander M. et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 1309-1316. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829.
23. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in firstline therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2014; 32: 1210-1217. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999.
24. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015; 139: 10-16. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155.
25. Elit L., Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. Onco Targets Ther 2013; 6: 107-118. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506.
26. Suh D.H., Lee K.H., Kim K. et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. J Gynecol Oncol 2015; 26: 156-167. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896.
27. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011; 12: 852-861. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407.
28. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010; 376: 245-251. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468.
29. Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S. et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 2010; 28: 2512-2519. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929.
30. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012; 366: 1382-1392. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356.
31. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. J Clin Oncol 2015; 33: 244-250. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685.
32. Butler T., Maravent S., Boisselle J. et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. 2015; 40: 191-205. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040.
33. Deeks E.D. Olaparib: first global approval. Drugs 2015; 75: 231-240. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434.
34. Burstein H.J., Mangu P.B., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. J Clin Oncol 2011; 29: 3328-3330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567.

ПРЕС-РЕЛІЗИ

Новини ASCO-2018: результати підгрупового аналізу ефективності кабозантинібу в пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою пізніх стадій у дослідженні III фази CELESTIAL

3 червня 2018 р. на ASCO-2018 були оголошені результати підгрупового аналізу дослідження III фази CELESTIAL, згідно з якими кабозантиніб покращує загальну виживаність (ЗВ) і виживаність без прогресування (ВБП) у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) пізніх стадій у порівнянні з плацебо незалежно від тривалості попереднього лікування сорафенібом або вікової групи.

Результати серед пацієнтів, які попередньо отримували тільки сорафеніб

Доктор медицини Robin Kate Kelley (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско) представила дані субаналізу дослідження CELESTIAL у пацієнтів, які отримували сорафеніб як єдину попередню системну терапію. Пацієнти були згруповані за тривалістю часу, протягом якого вони отримували сорафеніб (<3 міс, 3-6 міс, >6 міс), у всіх трьох групах кабозантиніб покращив ЗВ та ВБП у порівняні з плацебо.

Найбільш поширеними небажаними подіями 3-4 ступеня, які відбулися щонайменше у 5%, були долонно-підошовний синдром, збільшення аспартатамінотрансферази, гіпертонічна хвороба, стомлюваність, зниження апетиту, діарея, астенія та анемія.

Результати залежно від віку

У субаналізі, який був представлений доктором медицини Lorenza Rimassa, пацієнти були розподілені за віком на 2 групи: до 65 років і старше 65 років. Отримані дані показали, що кабозантиніб покращив ЗВ та ВБП в обох групах у порівнянні з плацебо.

У пацієнтів віком <65 років ЗВ і ВБП склали 9,6 і 5,0 міс проти 7,7 і 1,9 міс у групі кабозантинібу та плацебо відповідно. У групі пацієнтів віком >65 років ЗВ і ВБП склали 11,1 і 5,4 міс проти 8,3 і 2,0 міс у групі кабозантинібу та плацебо відповідно.

Дослідження CELESTIAL стало основою для подання додаткової заявки Exelixis в Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та Європейського Союзу щодо нового показання кабозантинібу як терапевтичної опції при ГЦК у раніше лікованих пацієнтів. У березні 2018 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило застосування кабозантинібу для раніше лікованих пацієнтів із ГЦК.

Дослідження CELESTIAL

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

Результати дослідження були вперше представлені у січні 2018 р. на симпозіумі ASCO з питань гастроінтестинальних онкологічних захворювань.

Гепатоцелюлярна карцинома

Щороку діагностується близько 800 000 нових випадків раку печінки. Він є другою за частотою причиною онкологічної смертності. У США частота раку печінки з 1980 р. зросла більше ніж втричі. ГЦК є найбільш поширеною формою раку печінки і становить близько 3/4 всіх випадків злоякісних новоутворень печінки. Без лікування пацієнти з поширеною ГЦК зазвичай живуть менше 6 міс.

Кабометикс (кабозантиніб)

Кабометикс – пероральний низькомолекулярний інгібітор рецепторів VEGFR, MET, AXL і RET, схвалений у США для лікування пацієнтів із розвиненою нирково-клітинною карциномою. У 2017 р. Exelixis надав ексклюзивні права компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited для комерціалізації та подальшого клінічного розвитку кабозантинібу для всіх майбутніх показань у Японії, включаючи нирково-клітинну та гепатоцелюлярну карциному.

www.exelixis.com

Переклала з англ. ***Катерина Марушко***

Компанія Ipsen та онкологічний центр Андерсона оголосили про партнерство у сфері розробки протипухлинних препаратів

29 травня 2018 р. міжнародна біофармацевтична група Ipsen (Euronext: IPN; ADR: IPSEY) та онкологічний центр Андерсона Техаського університету оголосили про глобальне ліцензування та договір про спільну розробку сполуки – кандидата у протипухлинні засоби, отриманого дослідниками Інституту прикладної онкології центру Андерсона (IACS).

Центр Андерсона вивчатиме кандидата на лікарський засіб у дослідженні I фази з подальшим залученням Ipsen для глобального розвитку та комерціалізації.

Доктор медицини Alexandre Lebeaut, виконавчий віце-президент із досліджень і розвитку та головний науковий співробітник Ipsen, прокоментував: «Ми дуже раді, що співпрацюємо з IACS, чия репутація в наукових колах і клінічній допомозі в онкології є вражаючою. Завдяки такому співробітництву ми прагнемо поєднати наукову експертизу IACS з можливостями розробки препаратів Ipsen, щоб швидше впровадити інноваційне лікування та вдосконалити терапевтичні підходи до онкологічних захворювань».

Центр Андерсона та Ipsen також будуть співпрацювати для проведення додаткових доклінічних досліджень з метою подальшого вивчення потенційного режиму дії та розширених показань імовірного протипухлинного засобу.

«Ми вважаємо, що це партнерство має потенціал для створення нових терапевтичних опцій для наших пацієнтів», – сказав **головний лікар центру Андерсона, доктор медицини Stephen Hahn**. – «Фокусування на прискоренні розробки ефективних методів лікування є вкрай важливим для нашої місії – боротьби з онкологічними захворюваннями».

Про Ipsen

Ipsen – це міжнародна група спеціалізованих біофармацевтичних компаній. Група розробляє та впроваджує інноваційні ліки в трьох ключових терапевтичних сферах – онкології, нейрохірургії та рідкісних захворювань. Прикладом високого інтересу до онкології є зростаючий портфель ключових препаратів для лікування пацієнтів із раком передміхурової залози, нейроендокринними пухлинами, нирково-клітинною карциномою та раком підшлункової залози. До портфелю продукції Ipsen входить більше ніж 20 препаратів, які продаються у 115 країнах, а представництва розташовані більш ніж у 30 країнах. R&D Ipsen зосереджується на своїх інноваційних і технологічних платформах, розташованих у провідних центрах біотехнологічних та біологічних наук (Paris-Saclay, Франція; Оксфорд, Велика Британія; Кембридж, США). Група налічує близько 5400 співробітників по всьому світу.

Про онкологічний центр Андерсона Техаського університету

Онкологічний центр Андерсона, що розташований у Х'юстоні (Техас), є одним із найбільш престижних центрів у світі, орієнтованих на лікування, дослідження та профілактику онкологічних захворювань. Єдина мета цієї установи полягає в подоланні онкологічних захворювань пацієнтами та їхніми сім'ями в усьому світі. Центр Андерсона є одним із 49 загальнодоступних онкологічних центрів, визнаних Національним інститутом раку США (NCI). Він є однією з двох провідних установ США з лікування раку починаючи з 1990 р. Установа отримує грант на вивчення онкологічних захворювань від NCI.

www.ipsen.com

Переклала з англ. ***Катерина Марушко***

Європейська комісія схвалила Кабометикс (кабозантиніб) як препарат першої лінії терапії дорослих пацієнтів із поширеною нирковоклітинною карциномою з середнім та високим ризиком

Європейська комісія схвалила Кабометикс (кабозантиніб 20, 40, 60 мг) для застосування у першій лінії терапії дорослих пацієнтів із нирковоклітинною карциномою (НКК) пізніх стадій із середнім та високим ризиком. Це рішення грунтується на результатах дослідження CABOSUN, згідно з якими кабозантиніб значно подовжує виживаність без прогресування (ВБП) у раніше не лікованих пацієнтів із НКК пізніх стадій із середнім та високим ризиком порівняно з сунитинібом.

Про дослідження CABOSUN

23 травня 2016 року дослідження CABOSUN досягло первинної кінцевої точки – клінічно та статистично значущого покращення показників ВБП у пацієнтів із НКК пізніх стадій із середнім та високим ризиком за критеріями IMDC, які отримували кабозантиніб, порівняно із групою сунитинібу. Ці результати вперше представив доктор Toni Choueiri на засіданні Європейського товариства медичної онкології (ESMO) у 2016 році, згодом їх опублікували у Journal of Clinical Oncology (Choueiri, JCO, 2018).

19 червня 2017 року результати стосовно ВБП у таких пацієнтів були підтверджені Незалежним комітетом радіологів (IRC). Згідно з даними аналізу IRC, кабозантиніб продемонстрував клінічно та статистично значуще сповільнення прогресування захворювання або настання смерті порівняно з сунитинібом. Загальна частота побічних ефектів та частота побічних ефектів 3 або 4 ступеня були однаковими в обох групах.

У рандомізованому клінічному дослідженні II фази CABOSUN взяли участь 157 пацієнтів із НКК пізніх стадій із середнім або високим ризиком за критеріями IMDC. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1: I група приймала кабозантиніб (60 мг 1 р/добу), II група – сунитиніб (50 мг 1 р/добу протягом 4 тижнів, потім перерва – 2 тижні). Первинною кінцевою точкою була ВБП, як вторинні кінцеві точки оцінювали загальну виживаність та об'єктивну відповідь. Критеріями включення у дослідження були місцевопоширена або метастатична світлоклітинна НКК, функціональний стан 0-2 за шкалою ECOG та середній або високий ризик за критеріями IMDC (Heng, JCO, 2009). Пацієнтів, які отримували попереднє системне лікування з приводу НКК, виключено.

Нирковоклітинна карцинома

НКК належить до злоякісних новоутворень, поширеність яких у світі стрімко зростає: до 2020 року очікується збільшення захворюваності НКК на 22%. Впроваджена десять років тому таргетна терапія, яка включає інгібітори тирозинкінази рецептора VEGF (VEGFR), докорінно змінила підхід до лікування поширеної НКК.

За статистичними даними Американського протиракового товариства (ACS) 2017 року, рак нирки входить у десятку найбільш поширених форм злоякісних новоутворень у чоловіків та жінок у США. Світлоклітинний рак нирки – найбільш поширене злоякісне захворювання нирок серед дорослого населення. При виявленні онкологічної патології на ранніх стадіях показники 5-річної виживаності є досить високими. Проте у пацієнтів із поширеною або метастатичною НКК 5-річна виживаність становить лише 12%.

Більшість пухлин зі світлоклітинною гістологією мають знижений рівень білка фон Гіппеля – Ліндау, що призводить до підвищення рівнів MET, AXL та VEGF. Цей білок сприяє пухлинному ангіогенезу, росту пухлини, інвазії та метастазуванню. Окрім того, MET і AXL можуть бути залучені у механізми «вислизання», завдяки яким виникає резистентність до інгібіторів рецепторів VEGF.

Кабометикс (кабозантиніб)

Кабозантиніб – пероральний низькомолекулярний інгібітор рецепторів VEGFR, MET, AXL і RET, які беруть участь у нормальному функціонуванні клітин та патологічних процесах, таких як ангіогенез, інвазія, метастазування, а також у формуванні резистентності до лікування.

www.ipsen.com

Переклала з англ. ***Катерина Марушко***

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? .....

.....

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:

Платник:

Касир:

Контролер:

Бухгалтер:

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:

Касир:

Контролер:

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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

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 №907 від 11.05.2018

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

999477/VOR/07.18/A3/1

NOVARTIS