Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

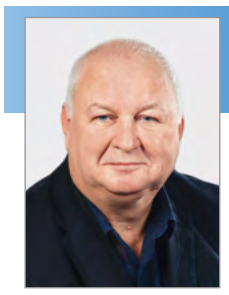
Онкологія
Гематологія
Хіміотерапія

№ 4 (60)
2019 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Доктор медичних наук, професор
Валентин Свінціцький

Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника

Читайте на сторінці **8**



Доктор медицинских наук, профессор
Алексей Ковалев

Популяционный скрининг рака легкого в Украине

Читайте на сторінці **12**

Доктор медичних наук
Ірина Мазур

Аналіз захворюваності в Україні на злоякісні новоутворення губ і ротової порожнини

Читайте на сторінці **34**

Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування

Читайте на сторінці **5**

Кандидат медицинских наук
Алексей Зотов

Рак молочной железы у молодых женщин

Читайте на сторінці **28**

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ*

ІМУНООНКОЛОГІЯ Roche

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

* Програма підтримки пацієнтів

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату 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

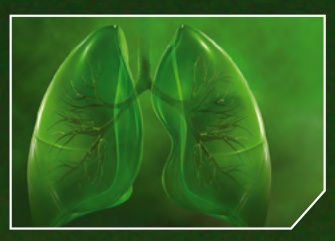
ТОВ «Рош Україна».
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304.
www.roche.ua

Roche

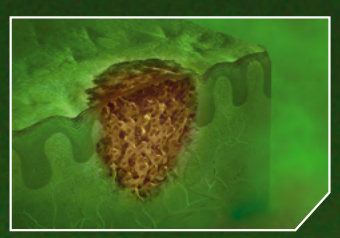
UA/TCN/1806/0005 (1)

КІТРУДА®

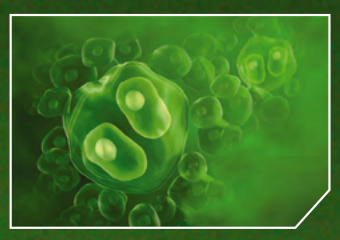
БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



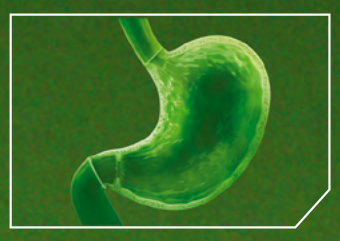
- **I лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ**, з експресією PD-L1 ≥50%, при відсутності мутацій EGFR та/або ALK[11]
- **I лінія – в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ**[11]
- **II лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 ≥1%, після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK**[11]



- **I лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми**[11]



- **Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії**[11]



- **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**[11]

- **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**[11]

- **Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини**[11]

NEW

- **Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином та пухлина експресує PD-L1(CPS ≥10%)**[11]
- **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**[11]

NEW

- **II лінія – монотерапія пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, з експресією PD-L1(CPS ≥1%)**[11]

NEW

- **Монотерапія дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії**[11]

ІМУНООНКОЛОГІЯ
НОВІ ПОКАЗИ
КІТРУДА®

КІТРУДА®
(пембролізумаб) 100 мг

НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ

КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ[1-11]

Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу 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 та експресією PD-L1(CPS ≥10%); 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; монотерапія дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії, 2-а лінія в монотерапії рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки з PD-L1(CPS ≥1%). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки отримано у 5 рандомізованих, відкритих клінічних дослідженнях з активним контролем (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-170, KEYNOTE-052 і KEYNOTE-059 та KEYNOTE-158), у яких препарат Кітруда® застосовували 192 пацієнтам з плоскоклітинним раком голови та шиї, 210 пацієнтам з класичною лімфомою Ходжкіна, 53 пацієнтам з медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою, 370 пацієнтам з уротеліальною карциномою, 259 пацієнтам з раком шлунка і 98 пацієнтам з раком шийки матки. 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 для медичного застосування лікарського засобу.

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

Посилання: 1. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Annals of Oncology 0: 1–7, 2019. **2.** Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled triall. Lancet. 2016; 387 (10027): 1540–1550. **3.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823–1833. **4.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092. **5.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **6.** Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **7.** Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Eöcacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphom. Clinical Oncology 35, no. 19, 2017 2125–2132. **8.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Eöcacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 May 10; 4 (5): e180013. **9.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 5522–5522. 1**0.**.ArmandÊP. et al. Pembrolizumab for R/R PMBCL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. ASH 2018, abstract 228. **11.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.03.2019 № 629.

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.

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-00004
Матеріал виготовлений: квітень 2019.
Матеріал придатний до: квітень 2020.

Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтесь на http://medical-msd.com.
Для інформування про небажані явища, що виникли при використанні лікарських засобів компанії МСД, телефонуйте +38 044 393 74 80 або пишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com.
Авторські права © [2019] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

КАБОМЕТИКС – **первый и единственный** пероральный препарат второй линии терапии, который продемонстрировал **значимое улучшение** ВБП, ОВ и ЧОО благодаря воздействию на рецепторы AXL, MET и VEGF[1]

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

КАБОМЕТИКС
(кабозантиниб) **таблетки,**
покрытые пленочной оболочкой

Показание

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

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

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Регистрационное свидетельство UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Сокращенная инструкция для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. **Состав.** Действующее вещество: кабозантиниб (S)-малат. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кабозантиниба (S)-малата, что эквивалентно кабозантинибу 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный (безводный), магния стеарат. Пленочная оболочка: опадрай желтый (03К92254): гипромеллоза (HPMC) 2910 (Е 464), титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид желтый (Е 172). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные физико-химические свойства. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «20» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. Треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «40» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «60» на другой стороне таблетки. **Фармакотерапевтическая группа.** Антинеопластические лекарственные средства. Ингибиторы протеинкиназы. Кабозантиниб. Код АТХ L01XE26. **Клинические характеристики. Показания.** Лечение распространенной почечноклеточной карциномы (РПК) у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства. **Способ применения и дозировки.** Кабометикс предназначен для перорального применения. Таблетки глотают целиком. Пациентам не следует употреблять пищу 2 часа до и по крайней мере 1 час после приема лекарственного средства Кабометикс. Рекомендуемая доза лекарственного средства Кабометикс составляет 60 мг один раз в сутки. Лечение лекарственным средством следует продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности. Возникновение побочных реакций может потребовать снижения дозы, временного прекращения лечения и / или окончательного прекращения применения Кабометикс. В случае необходимости дозу рекомендуется уменьшить до 40 мг, а затем до 20 мг в сутки. При развитии токсичности 3 степени по классификации CTCAE (Единые терминологические критерии побочных реакций) или выше или развитии токсичности 2 степени, необходимо временно приостановить лечение. В случае возникновения устойчивых или серьезных происшествий рекомендуется снизить дозу. Пропущенную дозу следует принимать, если до приема следующей дозы осталось меньше 12 часов. **Побочные реакции. Очень часто:** анемия, гипотиреоз, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, тошнота, рвота, стоматит, запор, нарушение пищеварения, боли в конечностях, спазмы, артралгия, протеинурия, воспаление слизистых оболочек, снижение массы тела, нейтропения, тромбоцитопения. Повышение АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ, креатинина. **Часто:** абсцесс, дегидратация, алопеция, шум в ушах, лёгочная эмболия. **Производитель.** Патеон Франция, Франция (Patheon France, France). Дата последнего пересмотра инструкции: 05.06.2018.
Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к полной версии инструкции по применению лекарственного средства. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: http://www.drlz.com.ua.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27.
2. Инструкция для медицинского применения препарата Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: http://www.drlz.com.ua

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

IPSEN
Innovation for patient care

CMX-UA-000006

Я.В. Шпарик, к. мед. н., завідувач відділення хіміотерапії КЗ ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування

Я.В. Шпарик

Рак нирки – порівняно нечастий тип злоякісних пухлин. В економічно розвинених країнах він становить 2,0-2,5% усіх випадків онкологічної патології. В Україні щороку близько 4800 осіб захворіває, а близько 2000 помирає від раку нирки. Захворюваність складає 8,2 на 100 тис. населення (11,3 у чоловіків і 6,0 у жінок) [1]. У США та Західній Європі показники захворюваності вищі на 40-50%. Прогнозувалося, що у 2018 р. у світі захворіє 403,3 тис. осіб, а 175,1 тис. помре від раку нирки [2].

Тривожним фактом є те, що з невідомих причин захворюваність на рак нирки в усьому світі упродовж останніх 50 років щороку зростає на 2-4%, тобто швидше, ніж при багатьох інших типах пухлин. За цей час захворюваність на рак нирки в США підвищилася більш ніж у 2 рази, але смертність знизилася на 1/3. Такий значний поступ зумовлений головним чином успіхами своєчасної діагностики (зокрема ультразвуковими методами), без чого неможливе радикальне хірургічне лікування. Це дало можливість істотно підвищити показники 5-річної виживаності, наприклад, у США – від 20,0% у 1974-1976 рр. до 63,9% у 1995-2000 рр. Однак в Україні упродовж останніх років цей показник є нижчим за 40%.

Рак нирки частіше уражає немолодих людей – медіана віку пацієнтів становить 65 років. Понад 90% первинних пухлин нирок є злоякісними, а 80-85% у зазначеній групі – це нирковоклітинний рак (НКР).

Класифікацію НКР здійснюють за загальноприйнятими принципами: виділяють I-IV стадії, які відповідають показникам за системою TNM. Нині застосовується 8-ма редакція (2017), яка не зазнала великих змін порівняно з 6-ю (2002) і 7-ю (2010) редакціями [3]. Стадія є найважливішим фактором прогнозу у хворих; при виявленні хвороби у порівняно ранній стадії, яка дає можливість провести радикальне оперативне втручання, хворий має значні шанси на повне одужання. Проте близько 1/3 первинних хворих на НКР і майже така сама частка прооперованих пацієнтів мають віддалені метастази [4].

Хворих на метастатичний НКР також можна розподілити на кілька підгруп за прогнозом. Наприкінці 1990-х рр. американський онкоуролог Роберт Мотцер (Robert J. Motzer) запропонував враховувати п'ять несприятливих факторів: низький індекс Карновського (<80%), високий рівень лактатдегідрогенази (понад 1,5 норми), анемію, високий рівень кальцію в плазмі крові, відсутність нефректомії. Згодом до них додали такий фактор, як ураження метастазами 2 органів і більше. За наявністю факторів ризику виділяють три групи. Упродовж останніх років використовують уточнені міжнародні критерії (табл. 1) [5].

У хворих з віддаленими метастазами радикальне лікування досі неможливе. НКР резистентний до опромінення та хіміотерапії. За даними 83 клінічних досліджень (понад 4000 хворих), загальна ефективність хіміотерапії склала лише 6%. Променеву терапію застосовують у двох випадках – для зменшення вираженості болю при кісткових чи абдомінальних метастазах, а також при метастазах у мозку.

Ще на початку 2000-х рр. єдиним методом лікування занедбаного НКР була інтерферонотерапія, яку застосовували від 1980-х рр. Інтерферон альфа активує В- і Т-клітини, макрофаги та дендритні клітини, підвищує експресію Fc-рецепторів. Безпосередня протипухлинна активність інтерферонів незначна – 12-15%, повне регресування пухлини відбувалося дуже рідко (1-2%), а медіана виживаності у загальній групі не перевищувала 1 року. Від середини 1980-х рр. поширеним засобом лікування НКР став інтерлейкін-2, який є Т-клітинним ростовим фактором. Запропоновано кілька режимів його введення – високодозовий, низькодозовий, у комбінації з інтерфероном альфа. Однак, як і у випадку з інтерфероном, безпосередня ефективність імунотерапії інтерлейкіном-2 була порівняно невисокою (15-20%).

Незважаючи на відносні успіхи терапії із застосуванням інтерферонів чи інтерлейкіну-2, НКР до 2000-х рр. вважався резистентним до медикаментозної терапії. Така оцінка почала змінюватися після запровадження в клінічну практику так званих таргетних (англ. targeted – мішеневий) препаратів. До таргетних належать лікарські засоби, дія яких спрямована на шляхи, процеси та фізіологічні особливості, що унікально пошкоджені в злоякісних клітинах: поверхневі рецептори, ангіогенез, специфічні гени і їх мутації тощо.

З'ясовано, що розвиток НКР, який є високоваскуляризованою пухлиною, асоційований з підвищеною експресією рецепторів ендотеліального та епідермального факторів росту (VEGFR та EGFR), у ньому також важливу роль відіграють шляхи, пов'язані з мішенню рапаміцину у ссавців (mTOR). Таргетні препарати групи інгібіторів тирозинкінази блокують внутрішньоклітинний домен рецептора VEGF, а VEGF, що циркулює у сироватці крові, може інактивуватися специфічними антитілами.

Перші значні успіхи таргетної терапії при НКР, які дали можливість втілити ці теоретичні концепції у практичне русло, здобуто у 2007 р. (його деякі експерти навіть назвали роком нирки), коли було зареєстровано одразу кілька препаратів для паліативної терапії занедбаного НКР – сунітиніб, сорафеніб, темзиролімус,

Таблиця 1. **Визначення прогнозу у хворих на рак нирки за International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium**

Фактори ризику
Загальний стан за індексом Карновського 70% і нижче
Час від встановлення початкового діагнозу до початку застосування інгібіторів тирозинкінази менше 1 року
Рівень гемоглобіну нижчий за нижню межу нормального діапазону
Корегована концентрація кальцію в сироватці крові понад 10 мг на децилітр (2,5 ммоль на літр)
Абсолютна кількість нейтрофілів вища за верхню межу нормального діапазону
Кількість тромбоцитів більша за верхню межу нормального діапазону
Сприятливий прогноз – 0 факторів ризику, проміжний – 1 або 2 фактори, несприятливий – 3-6 факторів

комбінація бевацизумабу з інтерфероном. Згодом додалися інгібітор mTOR (еверолімус), ще кілька інгібіторів тирозинкінази (пазопаніб, акситиніб, ленватиніб), а у 2019 р. – сучасні засоби імунотерапії анти-PD-L1 та анти-CTLA-4 (ці методи лікування потребують окремого аналізу).

Такий широкий спектр препаратів для паліативної терапії НКР поставив на порядок денний важливі клінічні завдання вибору найефективнішої терапії першої лінії, а також оптимальної послідовності застосування різних засобів з груп інгібіторів тирозинкіназ та mTOR. Справа в тому, що на відміну від цитостатичної терапії, при таргетній терапії нерідко послідовно застосовують препарати з подібним механізмом дії (зокрема різні інгібітори тирозинкіназ), бо вони мають свої особливості щодо спектра сигнальних шляхів, які можуть блокувати. Загальним правилом є те, що ширший (і унікальніший) спектр дії дає можливість досягнути вищої ефективності, хоча може спричиняти і вищу токсичність. Тому пошуки нових молекул групи інгібіторів тирозинкіназ продовжуються.

Серед останніх досягнень у цьому напрямі відзначимо кабозантиніб – інгібітор тирозинкіназ із вираженою активністю проти множинних тирозинкіназ, які беруть участь у рості пухлини, ангіогенезі, аномальному ремоделюванні кісток, метастазуванні та формуванні резистентності до лікарських засобів. При тестуванні *in vitro* інгібіторну активність кабозантинібу перевіряли приблизно на 270 кіназах людини. Важливими мішенями кабозантинібу є VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, AXL (anexelekto, що означає «неконтрольований»), MET (рецептор фактора росту гепатоцитів), RET, рецептор фактора стовбурових клітин KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB, TIE-2. Зокрема, інгібування AXL та MET може бути критично важливою характеристикою, яка відрізняє кабозантиніб від інших мультирецепторних інгібіторів тирозинкінази, таких як сунітиніб та пазопаніб [6]. Надмірна експресія MET та AXL спостерігається при багатьох злоякісних новоутвореннях і асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів із занедбаним НКР. Більше того, у доклінічних моделях лікування сунітинібом призводило до посилення сигналу MET та AXL, тим самим сприяючи метастазуванню та ангіогенезу, тоді як при використанні кабозантинібу сигналізація MET та AXL знижувалася, а ріст пухлини інгібувався на ксенотрансплантатах НКР, які стали резистентними до лікування сунітинібом. Отже, шлях MET та AXL відіграє важливу роль у первинній резистентності, а також у розвитку стійкості до інгібування шляху VEGF сунітинібом. Одночасне блокування MET та AXL додатково до шляху VEGF може сприяти ефективності лікування занедбаного НКР. Таким чином, маємо теоретичне підґрунтя для застосування кабозантинібу не лише у пацієнтів, хвороба у яких прогресувала після попереднього лікування анти-VEGF, а й у першій лінії терапії, оскільки є дані про порушення регуляції MET у не лікованих раніше хворих на НКР.

Опубліковано результати кількох клінічних досліджень кабозантинібу I-III фаз. Зокрема у дослідженні I фази, проведеному за участю 25 пацієнтів з гістологічно підтвердженим метастатичним світлоклітинним НКР після принаймні однієї лінії терапії інгібітором шляху VEGF, доза кабозантинібу становила 140 мг. Часткової відповіді досягнуто у 28% пацієнтів, а у 52% пацієнтів зафіксовано стабілізацію. У 19 з 21 пацієнтів спостерігалося певне регресування пухлини. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила 12,9 міс, а медіана загальної виживаності (ЗВ) – 15,0 міс [7].

У квітні 2016 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило кабозантиніб для лікування резистентного до попередньої терапії інгібіторами тирозинкіназ метастатичного НКР. Це рішення базувалося на результатах дослідження III фази METEOR, у якому порівнювали ефективність кабозантинібу та еверолімусу. Усі пацієнти мали отримувати попереднє лікування щонайменше одним засобом з групи інгібіторів тирозинкіназ, орієнтованим на VEGFR, а прогресування захворювання фіксували протягом 6 міс до рандомізації. Не було обмежень щодо кількості чи типу попередніх методів терапії з приводу раку. Пацієнти з відомими метастазами в мозку, які були адекватно ліковані та перебували у стабільному стані, також мали право на лікування. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1: 1 у групи кабозантинібу 60 мг щодня (n=330) або еверолімусу 10 мг на добу (n=328). Лікування продовжували до втрати клінічної користі або до розвитку побічних явищ чи токсичності. Кросовер між групами заборонявся. Первинною кінцевою точкою була тривалість ВБП за оцінкою незалежної комісії. Вторинні кінцеві точки включали тривалість ЗВ та швидкість розвитку ефекту, а також час виникнення та ступінь побічних ефектів.

Після закінчення дослідження METEOR з'ясувалося, що у групі кабозантинібу медіана ВБП становила 7,4 міс, тоді як у групі еверолімусу – 3,8 міс (рис. 1). Показник прогресування захворювання або смерті був на 42% нижчим у групі кабозантинібу (коефіцієнт ризику – HR – 0,58). Медіана тривалості лікування становила 7,6 міс у групі кабозантинібу та 4,4 міс у групі еверолімусу.

У дослідженні METEOR були досягнуті і вторинні кінцеві точки. ЗВ не перетнула межу значущості при проміжному аналізі, але була статистично достовірно довшою при застосуванні кабозантинібу порівняно з еверолімусом при остаточному аналізі (21,4 проти 16,5 міс; HR 0,66; рис. 2). Загальна ефективність після аналізу даних

Продовження на стор. 6.

Я.В. Шпарик, к. мед. н., завідувач відділення хіміотерапії КЗ ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування

Продовження. Початок на стор. 5.

перших 375 пацієнтів за оцінкою незалежної рентгенологічної комісії становила 21% у групі кабозантинібу та 5% у групі еверолімусу (p<0,001), стабілізація стану спостерігалася у 62% пацієнтів у кожній групі, тоді як прогресування захворювання зафіксовано у 14% хворих у групі кабозантинібу та 27% – у групі еверолімусу. Побічні явища призвели до зниження дози у 60% пацієнтів, які отримували кабозантиніб, та 25% пацієнтів, які приймали еверолімус. Дев'ять відсотків пацієнтів припинили лікування кабозантинібом через несприятливі явища порівняно з 10% пацієнтів, які отримували еверолімус [8, 9].

У грудні 2017 р. FDA схвалило застосування кабозантинібу при первинному метастатичному НКР. Це базувалося на результатах рандомізованого дослідження II фази CABOSUN, у якому порівнювали ефективність введення сунітинібу та кабозантинібу пацієнтам із метастатичним НКР середнього та низького ризику. Первинною кінцевою точкою була ВБП за оцінкою дослідника, тоді як загальна ефективність, ЗВ та безпека були вторинними кінцевими точками. Порівняно з сунітинібом застосування кабозантинібу сприяло значному збільшенню медіани ВБП (5,6 і 8,2 міс відповідно; рис. 3), а також подовженню часу до прогресування захворювання або смерті на 34% (HR 0,66). ЗВ у групах на момент публікації результатів дослідження істотно не відрізнялася. Частота побічних явищ була однаковою у двох групах лікування, при цьому профілі безпеки обох препаратів відповідали таким у попередніх дослідженнях за участю пацієнтів з НКР. З медіаною спостереження 34,5 міс медіана ЗВ становила 26,6 міс у групі кабозантинібу та 21,2 міс у групі сунітинібу (HR 0,80) [10, 11].

Дуже важливими є показники безпеки лікування. Як видно з даних таблиці 2, побічні ефекти, зумовлені введенням кабозантинібу, трапляються приблизно з такою ж частотою і вираженістю, як і при лікуванні сунітинібом. З точки зору

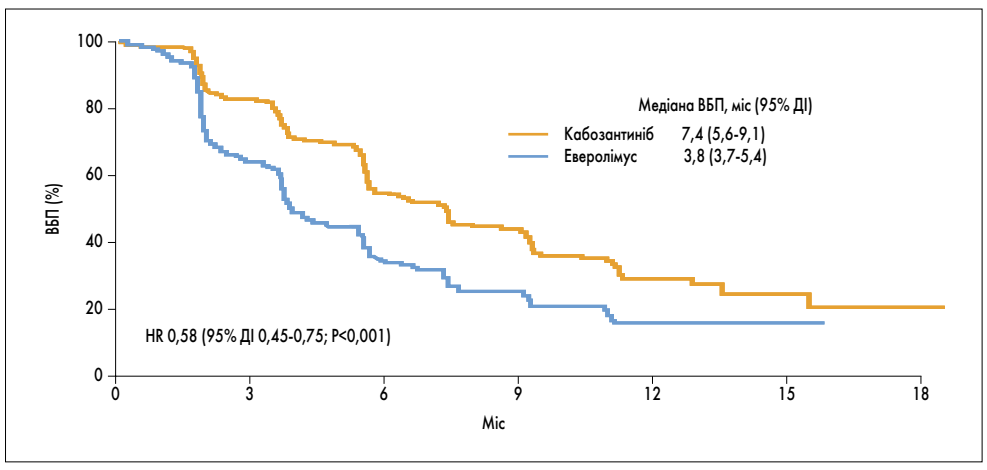


Рис. 1. Кабозантиніб vs еверолімус при метастатичному НКР (друга лінія терапії – METEOR): ВБП (Choueiri T.K. et al. N Engl J Med. 2015; 373: 1814-23; Choueiri T.K. et al. Lancet Oncol. 2016; 17: 917-27)

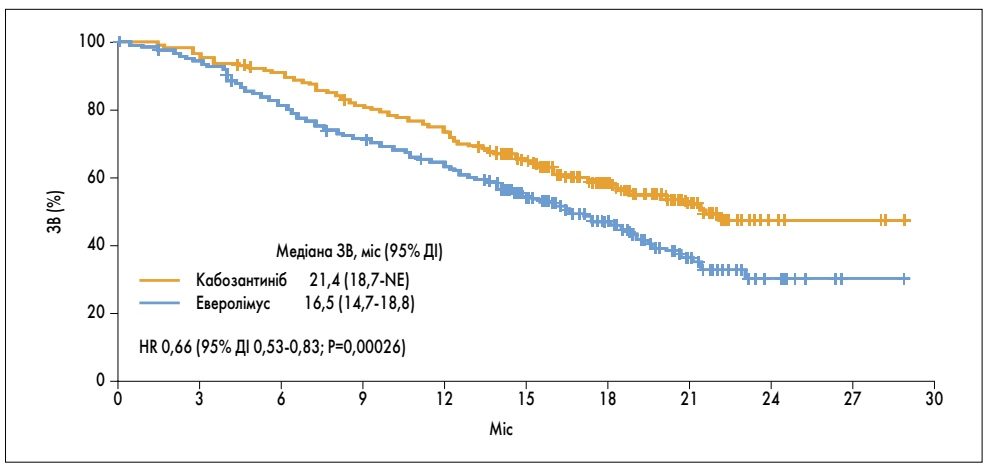


Рис. 2. Кабозантиніб vs еверолімус при метастатичному НКР (друга лінія терапії – METEOR): ЗВ (Choueiri T.K. et al. Lancet Oncol. 2016; 17: 917-27)

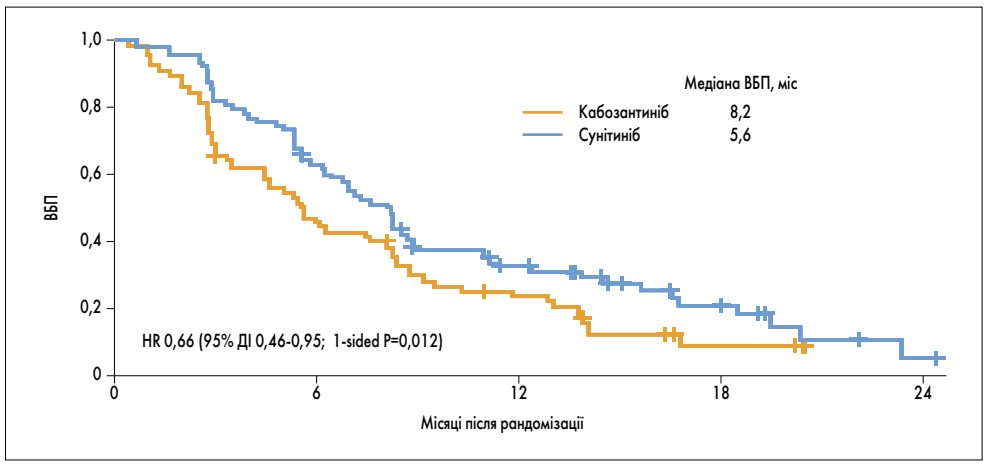


Рис. 3. Кабозантиніб vs сунітиніб при метастатичному НКР (перша лінія терапії – CABOSUN): ВБП (Choueiri T.K. et al. J Clin Oncol. 2017; 35: 591-7)

Таблиця 2. **Дослідження CABOSUN: показники безпеки лікування, n (%)**

Побічне явище	Кабозантиніб (n=78)		Сунітиніб (n=72)	
	Будь-який ступінь	Ступінь 3/4	Будь-який ступінь	Ступінь 3/4
Будь-яка несприятлива подія	77 (98,7)	52 (66,7)	71 (98,6)	49 (68,1)
Втома	67 (85,9)	5 (6,4)	59 (81,9)	11 (15,3)
Гіпертензія	63 (80,8)	22 (28,2)	49 (68,1)	16 (22,2)
Діарея	56 (71,8)	8 (10,3)	38 (52,8)	8 (11,1)
Підвищення рівня АСТ	48 (61,5)	2 (2,6)	23 (31,9)	2 (2,8)
Підвищення рівня АЛТ	43 (55,1)	4 (5,1)	20 (27,8)	0 (0)
Анорексія	37 (47,4)	4 (5,1)	23 (31,9)	0 (0)
ЛЗЗ	33 (42,3)	6 (7,7)	24 (33,3)	3 (4,2)
Дисгевзія	32 (41,0)	0 (0)	21 (29,2)	0 (0)
Тромбоцитопенія	31 (39,7)	1 (1,3)	45 (62,5)	8 (11,1)
Стоматит	28 (35,9)	4 (5,1)	21 (29,2)	4 (5,6)
Анемія	26 (33,3)	1 (1,3)	33 (45,8)	1 (1,4)
Нудота	25 (32,1)	2 (2,6)	28 (38,9)	3 (4,2)
Втрата маси тіла	25 (32,1)	3 (3,8)	12 (16,7)	0 (0)
Нейтропенія	12 (15,4)	0 (0)	25 (34,7)	3 (4,2)
Лейкопенія	9 (11,5)	0 (0)	25 (34,7)	2 (2,8)

АСТ – аспартатамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза.

Таблиця 3. **Терапія рецидивуючого і метастатичного раку нирки* (NCCN, версія 2/2020)**

Терапія/Прогноз	Оптимальні режими	Інші рекомендовані режими	Може застосовуватися в окремих випадках
Перша лінія терапії Сприятливий прогноз	Акситиніб + пембролізумаб	Кабозантиніб	Активне спостереження
	Сунітиніб		Акситиніб
	Пазопаніб		Високі дози інтерлейкіну-2
Перша лінія терапії Проміжний/ несприятливий прогноз	Акситиніб + пембролізумаб	Пазопаніб	Акситиніб
	Кабозантиніб	Сунітиніб	Високі дози інтерлейкіну-2
Наступні лінії терапії при світлоклітинному НКР	Кабозантиніб	Акситиніб	Бевацизумаб
		Акситиніб + пембролізумаб	Сорафеніб
		Еверолімус	Високі дози інтерлейкіну-2
		Пазопаніб	
		Сунітиніб	
Терапія при несвітлоклітинному раку нирки	Клінічні дослідження	Кабозантиніб	Акситиніб
	Сунітиніб	Еверолімус	Бевацизумаб
			Бевацизумаб
			Ерлотиніб
			Пазопаніб
			Бевацизумаб + ерлотиніб
			Бевацизумаб + еверолімус

**Зазначено лише засоби, зареєстровані в Україні.*

повсякденної клінічної практики дуже важливими є заходи і засоби, які розроблено для профілактики та лікування цих побічних ефектів.

Таким чином, світлоклітинний рак нирки поступово переходить у групу пухлин, при яких навіть у занедбаному стані можна досягнути істотного подовження тривалості життя та підтримати його якість. Це стало можливим завдяки все ширшому застосуванню в клінічній практиці таргетних препаратів (табл. 3).

Література

1. Рак в Україні. 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру україни. Видання № 20. – К., 2019.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Pineros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019 Apr 15; 144(8): 1941-53. / укр. переклад Oncology Group. 2019; 3.
3. Swami U., Nussenzveig R.H., Haaland B., Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. Ann Transl Med. 2019 Mar; 7 (suppl. 1): S18.
4. Osawa T., Takeuchi A., Kojima T., Shinohara N., Eto M., Nishiyama H. Overview of current and future systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2019 May 1; 49(5): 395-403.
5. Ko J.J., Xie W., Kroeger N., Lee J.L., Rini B.I., Knox J.J., Bjarnason G.A., Srinivas S., Pal S.K., Yuasa T., Smoragiewicz M., Donskov F., Kanesvaran R., Wood L., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rha S.Y., Choueiri T.K., Heng D.Y. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar; 16(3): 293-300.
6. Yakes F.M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A.D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.C., Joly A.H. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. Mol Cancer Ther. 2011 Dec; 10(12): 2298-308.
7. Choueiri T.K., Pal S.K., McDermott D.F., Morrissey S., Ferguson K.C., Holland J., Kaelin W.G., Dutcher J.P. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol. 2014 Aug; 25(8): 1603-8.
8. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T., Mainwaring P.N., Rini B.I., Donskov F., Hammers H., Hutson T.E., Lee J.L., Peltola K., Roth B.J., Bjarnason G.A., Geczi L., Keam B., Maroto P., Heng D.Y., Schmidinger M., Kantoff P.W., Borgman-Hagey A., Hessel C., Scheffold C., Schwab G.M., Tannir N.M., Motzer R.J.; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5; 373(19): 1814-23.
9. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T., Tannir N.M., Mainwaring P.N., Rini B.I., Hammers H.J., Donskov F., Roth B.J., Peltola K., Lee J.L., Heng D.Y.C., Schmidinger M., Agarwal N., Sternberg C.N., McDermott D.F., Aftab D.T., Hessel C., Scheffold C., Schwab G., Hutson T.E., Pal S., Motzer R.J.; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17(7): 917-27.
10. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., Hahn O., Michaelson M.D., Walsh M.K., Feldman D.R., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S., George D.J., Morris M.J. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017 Feb 20; 35(6): 591-7.
11. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May; 94: 115-25.

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Комбінація атезолізумабу та бевацизумабу покращує загальну виживаність у пацієнтів з найпоширенішою формою раку печінки 11

Популяционный скрининг рака легкого в Украине

А.А. Ковалев. 12-13

Влияние метилпреднизолона на усталость и потерю аппетита у пациентов с раком поздних стадий. 22

Рак молочной железы у молодых женщин

А.С. Зотов 28-31

Аналіз захворюваності в Україні на злоякісні новоутворення губ і ротової порожнини

І.П. Мазур, **А.В. Ананьєва** 34-35

Ескалація ендокринної терапії як спосіб подолання гормонорезистентності раку молочної залози

О.О. Ковальов 39

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Анти-CD20 терапія при неходжкінських лімфомах

І. Мандак Рогуль, **С.А. Гусєва, О.І. Новосад** 16-17

Оптимізація сучасних стандартів і перспективні напрями лікування лімфопроліферативних захворювань

І.А. Крячок, **M. Hutchings, A. Sureda** 18

Біосиміляри: нові можливості в онкогематології

Ю. Філіпенко, **І.А. Крячок** 19

Експертна рада, присвячена актуальним питанням терапії пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом та множинною мієломою 27

Важливі аспекти в діагностиці та лікуванні лімфоми Ходжкіна

Я.А. Степанішина, І.Б. Титоренко, Н.Ф. Міланович 36-37

ОНКОУРОЛОГІЯ

Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування

Я.В. Шпарик 5-6

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника

В.С. Свінціцький, **О.В. Сумкіна, О.П. Ренкас та ін** 8-10

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Парекоксиб оказывает выраженное аналгезирующее действие и опиоидсберегающий эффект при больших ортопедических хирургических вмешательствах 21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

В Україні відзначили місяць боротьби з раком легені 14-15

АНОНС

Масштабність заходу, який об'єднає більше 10 співорганізаторів, гарантує розгляд та дослідження найактуальніших питань онкології, хірургії, променевої терапії та хіміотерапії. Особливу увагу спікери приділять ранній діагностиці злоякісних новоутворень та новітнім методикам лікування.

У Конгресі візьмуть участь колеги з більш ніж 10 іноземних країн та українські спеціалісти.

Будемо ділитися досвідом, зміцнювати поточну співпрацю між онкологами України та розширювати доступ до міжнародного обміну знань для досягнення найліпших результатів в лікуванні злоякісних новоутворень різних локалізацій.

Місце зустрічі:
НСК «Олімпійський», м. Київ, вул. В. Васильківська, 55.

Оргкомітет конференції:
тел. (044) 257-40-49, (044) 257-21-62, (050) 410-83-00
Безносенко Андрій Петрович (НІР)

В.С. Свінціцький, д. мед. н., професор, **О.В. Сумкіна,** к. тех. н., **О.П. Ренкас, А.В. Свінціцька, О.І. Бублієва, О.М. Мовчан,**
Національний інститут раку, м. Київ

Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника

В.С. Свінціцький

19 жовтня в м. Києві відбулася організована Всеукраїнською асоціацією гінекологічних онкологів міждисциплінарна конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної онкогінекології». Захід був присвячений одній із найбільш важливих проблем у галузі онкогінекології – раку яєчника. Спікерами заходу стали провідні члени Європейської асоціації гінекологічних онкологів, науковці з різних країн світу: Франції, Вірменії, Туреччини, Польщі та України.

Особливим гостем конференції став **президент Європейської асоціації онкогінекологів (ESGO), професор Denis Querleu (Бордо, Франція),** який у рамках заходу вперше відвідав Україну.

Рак яєчника (РЯ) є актуальною проблемою онкогінекології, що зумовлено несвоєчасною діагностикою, агресивним клінічним перебігом, низькою частотою проведення радикального лікування, високою частотою розвитку рецидивів, стабільно високою смертністю.

Основною причиною смерті пацієнток з РЯ є рецидиви захворювання з розвитком пухлинної інтоксикації та порушенням функцій життєво важливих органів. Проте тактика лікування пацієнток з рецидивами остаточно не визначена через відсутність єдиних стандартів для схем хіміотерапії 2-ї та 3-ї ліній, чітких показань для проведення повторних циторедуктивних операцій.

Сучасні масштабні рандомізовані дослідження зробили певний внесок у вирішення цієї проблеми: удосконалюється хірургічна техніка, досліджуються оптимальні режими комбінованої хіміотерапії для лікування цієї когорти пацієнток. Водночас роль і послідовність використання цих методів як при лікуванні первинних хворих на РЯ, так і з його рецидивом, дотепер залишаються не визначеними.

Триває дискусія щодо ролі хірургічного втручання у лікуванні хворих із початковими та занедбаними формами РЯ. У значної кількості таких пацієнток технічно складно виконати оптимальну циторедуктивну операцію, а частота її проведення коливається в межах 10-85% залежно від поширеності пухлинного процесу.

Багато авторів ставлять під сумнів необхідність виконання таких операцій, вважаючи, що ефективність лікування хворих на РЯ залежить від хіміотерапії. Однак можливості хірургічного методу як основного методу лікування пацієнток з РЯ, особливо жінок репродуктивного віку, далеко не вичерпані.

Президент Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів, завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Валентин Свінціцький (Київ, Україна) презентував дані, які відображають загальний стан проблеми захворюваності на РЯ.

За даними Національного канцер-реєстру, РЯ посідає шосте місце серед усіх основних нозологічних форм злоякісних новоутворень у населення України. Аналіз епідеміологічних даних щодо РЯ в Україні за 2000-2017 рр. показав, що ця патологія стабільно входить у першу десятку найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок, складаючи близько 5% у структурі загальної захворюваності та 6,5% у структурі смертності, а також у першу п'ятірку причин захворюваності жінок репродуктивного (15-44) та працездатного (20-59) віку. На час виявлення РЯ більшість жінок (54%) перебувала у працездатному віці. У віковій структурі померлих від РЯ превалювали жінки пенсійного віку (58%). Дитяча (0-19) захворюваність становила близько 1%, смертність – 0,2%. У 2017 р. за стандартизованим показником (світовий стандарт) загальний рівень захворюваності на РЯ складав 11,07‰, смертності – 5,3‰; пік захворюваності припадав на вік 55-74 роки (34,4-38,7‰), пік смертності – на вік 55-79 років (20,8-25,1 ‰).

За 2000-2017 рр. відбулося достовірне зростання захворюваності на злоякісні новоутворення яєчника на 8,2% і зниження смертності на 9,6%. Найбільш істотно зросла захворюваність жінок репродуктивного віку; зниження смертності відбулося лише у когорті жінок працездатного віку.

За роки спостереження на 6% зросла частка РЯ, виявленого у I стадії, і зменшилася частка виявленого у IV стадії; на 6% збільшилося охоплення хірургічним та хіміотерапевтичним методами лікування, при цьому майже припинили застосування опромінення; 20% хворих спеціальним лікуванням охоплені не були. Первинне лікування за радикальною програмою було проведено близько 90% пацієнток з РЯ I стадії, 75% – II стадії та 60% – III стадії. Рівень морфологічної верифікації РЯ становив близько 90%; за роки спостереження поліпшилася якість реєстрації гістологічного типу пухлин яєчника. Майже у 10% пацієнток з РЯ зафіксовано наявність інших злоякісних новоутворень, у тому числі у 4% – тяжчої нозологічної форми. На початок 2019 р. в Україні перебували на обліку 27 816 хворих на РЯ (144,9‰), з них 55,8% – більше 5 років.

За сучасними уявленнями, занедбані форми РЯ розглядаються як хронічний пухлинний процес. Стратегія лікування таких пацієнтів передбачає застосування хірургічного втручання та хіміотерапії.

На клінічних випадках професор продемонстрував стандарти виконання циторедуктивних операцій у науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку.

Президент ESGO, професор Denis Querlue розпочав свою доповідь презентацією, яка ілюструвала основні стандарти лікування РЯ на ранніх стадіях та при рецидиві захворювання.

Особливу увагу у презентації приділено пацієнткам з поширеним РЯ, відображені критерії відбору хворих для циторедуктивної операції та її обсяг. Було зазначено, що виживаність прямо пропорційно залежить від об'єму залишкової пухлини.

Denis Querlue підкреслив важливість ролі парааортальної лімфодисекції, яка

є одним з основних етапів хірургічного лікування РЯ. Професор показав на прикладі власноруч виконаних оперативних втручань методику лапароскопічної ретроперитонеальної парааортальної лімфодисекції, що викликало захоплення у багатьох присутніх.

Denis Querlue в одній зі своїх доповідей зупинився на такій важливій для кожного хірурга темі, як інтраопераційні ускладнення. На прикладах із власної практики професор продемонстрував, як можна уникнути або зарадити проблемі, що виникла під час операції.

Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Сергій Неспрядько (Київ, Україна) у своїй доповіді наголосив на необхідності взаємодії акушерів-гінекологів з онкогінекологами, адже подібна співпраця підвищить загальну виживаність та покращить результати хірургічного лікування. С. Неспрядько зазначив, що пацієнтки, проліковані не в радикальному обсязі за місцем проживання, мають бути направлені у спеціалізовані центри онкологічної допомоги якомога раніше.

Цікавою та захопливою була доповідь **віцепрезидента ESGO, професора Murat Gultekin (Анкара, Туреччина),** який обґрунтував необхідність циторедуктивного хірургічного втручання у лікуванні поширеного РЯ. Професор зазначив, що обсяг циторедуктивної операції має бути повним, без макроскопічно уражених ділянок, що істотно покращує показники виживаності загалом.

Друга секція розпочалася з доповіді **лікаря ультразвукової діагностики вищої категорії Національного інституту раку, кандидата медичних наук Ольги Бакай (Київ, Україна).**

Доповідачка представила модель ризику IOTA ADNEX – калькулятор для діагностики пухлин яєчників. Ця модель охоплює дев'ять клінічних та ультразвукових предикторів. Правила IOTA включають п'ять ознак доброякісних і злоякісних пухлин. Це дозволяє направити пацієнтку до відповідного спеціалізованого лікувального закладу.

охарактеризував спадковий фактор ризику в профілактиці РЯ та грудної залози, основні патогенетичні аспекти їх взаємозв'язку, а саме – мутації генів *BRCA1* та *BRCA2*. М. Анікусько підсумував, що у пацієнток з такими мутаціями доцільним є ранній початок скринінгу – на 10 років раніше за вік першого виявлення раку грудної залози або яєчника у родичів першої лінії з мутаціями зазначених генів.

Віцепрезидент Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Ігор Гладчук (Україна) презентував доповідь, що включала відео лапароскопічних втручань при пухлинах яєчників.

Професор наголосив, що при малоінвазивних втручаннях потрібно дотримуватися правил абластики та категорично уникати імовірності дисемінації злоякісних клітин під час лапароскопії.

З великим зацікавленням була прослухана доповідь **професора Артема Степаняна (клініка «Наірі», Єреван, Вірменія),** який на презентації оперативних втручань із власної практики продемонстрував методику екзентерації таза при поширеному РЯ. Професор порівняв два підходи до хірургічного втручання, показавши техніку лапароскопічного виконання та операції з відкритим доступом.

На конференції були також представлені найефективніші методи хіміотерапії при поширеному РЯ. **Керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Любов Сивак (Київ, Україна)** розповіла про схеми лікування, шляхом використання яких можна досягти найвищої ефективності хіміотерапії.

Продовжила тему діагностики злоякісних новоутворень яєчників **професор кафедри променевої діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Тетяна Козаренко (Київ, Україна).** Під час презентації МРТ- і КТ-зображень професор вказала на основні ознаки, на які треба звертати увагу для діагностування або виключення злоякісного процесу.

Завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Анікусько (Україна) імунотерапії при РЯ та можливості її використання, а також про переваги та недоліки цього методу та поділився досвідом його застосування.

Член ради Польського товариства гінекологічних онкологів при онкологічній клініці Познанського медичного університету, доктор медицини Radoslaw Mądry (Польща) охарактеризував еру інгібіторів полі(АДФ-рибоза)-полімерази та досвід їх використання у Польщі.

Лікар-онколог клініки LISOD, кандидат медичних наук Дінара Риспаєва (Київ, Україна) розповіла про нові можливості лікування раку шийки матки, досягнення у відкритті онкогенів і генів-регуляторів у розвитку онкопроцесів шийки матки. Доповідачка висвітлила новітні підходи до вибору терапії залежно від віку і стадії захворювання, рекомендації щодо тактики та прогноз.

Висновки. Рання діагностика РЯ утруднена, а роль профілактичних оглядів і скринінгу досить мала. При цій патології на ранніх стадіях патогномонічні симптоми відсутні, а специфічні діагностичні тести, що дозволяють виявити пухлину на початкових етапах її розвитку, досі не розроблені. Тому особливе значення має виділення так званих груп підвищеного ризику. До цих груп входять жінки:

1) з порушенням функції яєчників (менструальної, репродуктивної);

2) з кровотечами в постменопаузі, що не залежать від патологічного стану матки; ці жінки мають пройти додаткове обстеження в умовах стаціонару;

3) які тривалий час перебувають під диспансерним спостереженням з приводу безсимптомної міоми матки; із збільшеними яєчниками в постменопаузі, хронічним запальним процесом придатків матки, безуспішно ліковані, з доброякісними пухлинами яєчника. У веденні жінок цієї групи найчастіше допускаються діагностичні помилки, що приводять до пізнього розпізнавання злоякісних пухлин яєчника. Так, за наявності РЯ 24% пацієнток помилково встановлюють діагноз міоми матки, 28% – запального процесу придатків матки. Крім того, необхідно пам'ятати, що яєчники в жінок у період постменопаузи пальпуватися не повинні;

Віцепрезидент Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів, завідувач кафедри акушерства, гінекології та онкологічної гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор Сергій Карташов (Харків, Україна) окреслив актуальні питання метастатичних і рідкісних пухлин яєчників, охарактеризував тактику при їх виявленні, методи лікування та спостереження за такими пацієнтами.

Особливе зацікавлення в акушерів-гінекологів викликала проблема виявлення РЯ під час вагітності, яку озвучила **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, доктор медичних наук Наталія Ціп (Київ, Україна).** Вона розповіла про поширеність цієї патології, обстеження та методи лікування у цієї категорії пацієнтів, прогноз та подальше спостереження. Найважливішим питанням у таких випадках є збереження життя плода.

Завжди викликає інтерес такий метод обстеження, як кольпоскопія, особливо у період вагітності, коли картина часто змінюється. **Провідний науковий співробітник Національного інституту раку, кандидат медичних наук Наталія Лигирда (Київ, Україна)** представила приклади кольпоскопічних картин і їх пояснення, а також подальші рекомендації залежно від ситуації відповідно до міжнародних настанов.

На завершення конференції **секретар Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів Олена Ренкас (Київ, Україна)** повідомила про наступні з'їзди ESGO та можливу колаборацію лікарів-онкогінекологів ВАГО та ESGO.

4) раніше прооперовані в пре- і постменопаузальний період з приводу доброякісних пухлин матки і її придатків зі збереженням або резекцією одного чи обох яєчників;

5) раніше прооперовані з приводу раку грудної залози, шлунково-кишкового тракту чи щитоподібної залози, оскільки мають подвійний ризик розвитку синхронного або метахронного раку. Крім того, в яєчники може метастазувати пухлина будь-якої локалізації;

6) з обтяженою спадковістю, а також з BRCA-позитивним статусом;

Продовження на стор. 10.

В.С. Свінціцький, д. мед. н., професор, **О.В. Сумкіна,** к. тех. н., **О.П. Ренкас, А.В. Свінціцька, О.І. Бублієва, О.М. Мовчан,** Національний інститут раку, м. Київ

Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника

Продовження. Початок на стор. 8.

7) з ускладненнями вагітності (гестози, інфекції), які надалі можуть призвести до антенатального ураження фолікулярного апарату яєчників плода і спричинити ризик розвитку РЯ.

Всім жінкам, що належать до зазначених груп, рекомендується 2 рази на рік проходити обстеження: ректовагінальний огляд, ультразвукове дослідження органів малого таза з використанням трансвагінального датчика і кольорового доплерівського картування, визначення пухлинного маркера СА 125 та НЕ-4.

Хірургічному втручанню сьогодні надають першорядного значення – як самостійному методу і як важливій складовій в комплексі лікувальних заходів на будь-якому етапі лікування і при будь-якій стадії захворювання.

За можливості лікування пацієнток з РЯ слід починати з хірургічного втручання, яке є завершальним етапом діагностики. Лапаротомія дозволяє зробити ретельну ревізію органів малого таза, черевної порожнини й заочеревинного простору, тим самим сприяючи верифікації гістологічного діагнозу й уточненню поширеності процесу, а також повністю видалити пухлину. Вибір правильної тактики лікування хворих на РЯ, а також його результати багато в чому залежать від адекватного оцінювання ступеня поширеності пухлинного процесу.

Пацієнтки із встановленим діагнозом злоякісної пухлини яєчника або припущенням її наявності мають бути направлені до онкогінеколога. Лікування цієї категорії хворих слід здійснювати тільки у спеціалізованих стаціонарах. Результати численних досліджень засвідчили, що правильне стадіювання (особливо при ранніх стадіях) проводиться у 100% хворих, прооперованих у спеціалізованому онкологічному стаціонарі, і лише в 28% – у загальному. Післяопераційну хіміотерапію призначають у 79 і 36% пацієнтів відповідно; виживаність дорівнює 90 і 68%.

При поширеному процесі циторедуктивну операцію виконують у 78% хворих у спеціалізованому стаціонарі і лише у 29% – у загальному.

Стадіювання грунтується на знанні етапів метастазування РЯ. Як вже наголошувалося раніше, основним шляхом дисемінації при злоякісних епітеліальних пухлинах яєчника є імплантація по парієтальній і вісцеральній очеревині і рідше – в заочеревинні лімфатичні вузли (парааортальні і тазові). При хірургічному стадіюванні необхідно враховувати всі можливі місця метастазування.

Ретельний огляд черевної порожнини може забезпечити тільки тотальна серединна лапаротомія. При виявленні асцитичної рідини після розтину черевної порожнини її відправляють для цитологічного дослідження. За відсутності вільної рідини необхідно зробити фізіологічним розчином змиви з очеревини дугласового простору або взяти цитологічні відбитки з парієтальної очеревини. Крім того, проводять біопсію очеревини дугласового простору і латеральних каналів черевної порожнини, діафрагми навіть за відсутності макроскопічних ознак канцероматозу очеревини.

Відсутність інформації про стан парієтальної очеревини може призвести до неправильного стадіювання і як наслідок – до неадекватного лікування.

Таким чином, неправильне стадіювання може стати причиною помилки при виборі лікувальної тактики і зумовити погіршення прогнозу. Саме тому хворих із встановленим діагнозом злоякісного новоутворення яєчника або з припущенням його наявності слід направляти до онколога та оперувати тільки в спеціалізованому онкологічному стаціонарі.

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: +380 (44) 354 30 40, факсу: +380 (44) 354 30 41 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 30 41.
www.roche.ua

Roche

UA/TCN/1806/0005 (1)

14-16 квітня 2020 року

ICM

NEW!

МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Виставковий центр ACCO International
м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
станція метро «Шулявська»

Організатори

23-25 вересня 2020 року

LAB ComplEX

XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
LABComplEX

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99
lab@lmt.kiev.ua
labcomplex@lmt.kiev.ua
info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

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

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 та нирковозамісної терапії 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**

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

Контактні телефони:
Редакція .....**(044) 521-86-98, 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **(044) 364-40-16**
Відділ передплати та розповсюдження .. **(044) 364-40-28**
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50
Замовлення № 0076.
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.

Реліз

Комбінація атезолізумабу та бевацизумабу покращує загальну виживаність у пацієнтів з найпоширенішою формою раку печінки

Уперше в клінічному дослідженні III фази було продемонстровано перевагу імунотерапевтичного режиму перед стандартною терапією за показниками загальної виживаності та виживаності без прогресування у пацієнтів із неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК). Результати дослідження представлені на президентській сесії Конгресу ESMO Asia 2019.

22 листопада 2019 р., м. Базель, Швейцарія. Фармацевтична компанія Roche представила результати клінічного дослідження III фази IMbrave150 із вивчення комбінованого застосування атезолізумабу (Тецентрик®) та бевацизумабу (Авастин®) у пацієнтів із неоперабельною ГЦК, які раніше не отримували системної терапії. У цих дослідженнях показано статистично і клінічно значиме покращення загальної виживаності (ЗВ) та виживаності без прогресування (ВБП) у разі застосування комбінованої терапії порівняно із сорафенібом.

Комбіноване застосування атезолізумабу та бевацизумабу в дослідженні дозволило знизити ризик смерті на 42% (відношення ризиків – ВР – 0,58; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,42-0,79; p=0,0006), а також ризик прогресування захворювання або смерті на 41% (ВР 0,59; 95% ДІ 0,47-0,76; p<0,0001) порівняно із сорафенібом. Безпека комбінації відповідала відомим профілям безпеки обох препаратів окремо.

«Уперше за десять років був запропонований метод терапії, який значно покращує загальну виживаність у пацієнтів із неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою порівняно з чинним стандартом медичної допомоги, – зазначив Леві Гарруей, головний медичний директор і керівник глобального підрозділу з розробки лікарських препаратів Roche. – Атезолізумаб у комбінації з бевацизумабом може змінити підхід до лікування цього агресивного захворювання. Ми працюємо з органами системи охорони здоров'я по всьому світу, прагнучи якомога швидше зробити цей варіант лікування доступним для пацієнтів».

Про дослідження IMbrave150

IMbrave150 – міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази за участю 501 пацієнта з неоперабельною ГЦК, які раніше не отримували системної терапії. Учасників рандомізували у співвідношенні 2:1 для застосування комбінації препаратів атезолізумаб + бевацизумаб або препарату сорафеніб. Атезолізумаб та бевацизумаб призначали в дозах 1200 мг та 15 мг/кг маси тіла відповідно внутрішньовенно у 1-й день кожного 21-денного циклу. У групі сорафенібу пацієнти приймали препарат перорально в дозі 400 мг 2 рази на день щодня протягом кожного 21-денного циклу. В обох групах лікування продовжували до появи неприйнятної токсичності або втрати клінічної користі за оцінкою дослідника. Первинними кінцевими точками були ЗВ і ВБП за оцінкою незалежного наглядового комітету (ННК) відповідно до Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування, версія 1.1 (RECIST v1.1). Вторинні кінцеві точки включали частоту загальної відповіді, час до прогресування захворювання і тривалість відповіді за RECIST v1.1 (за оцінкою дослідника та ННК) і ГЦК mRECIST (ННК), а також результати з боку пацієнта (включно з часом до погіршення якості життя за оцінкою пацієнта), безпеку і фармакокінетику.

Результати за первинними кінцевими точками наведені в таблиці.

Небажані події 3-4 ступеня відзначали у 57% пацієнтів, які отримували комбінацію атезолізумабу й бевацизумабу, і в 55% хворих, котрі приймали препарат порівняння. Небажані події 5 ступеня виникали у 5 і 6% пацієнтів відповідно.

Таблиця. **Первинні кінцеві точки в дослідженні IMbrave150**

Показник	Атезолізумаб + бевацизумаб (n=336)	Сорафеніб (n=165)
Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)	Н/о	13,2 міс (10,4 – н/о)
ВР смерті (95% ДІ)	0,58 (0,42-0,79)	
p (лог-ранговий тест)	0,0006	
Медіана ВБП, міс (95% ДІ)	6,8 (5,7-8,3)	4,3 (4,0-5,6)
ВР прогресування або смерті (95% ДІ)	0,59 (0,47-0,76)	
p (лог-ранговий тест)	<0,0001	

Н/о – неможливо оцінити (медіана ЗВ у групі атезолізумаб + бевацизумаб поки не досягнута; у контрольній групі верхню межу ДІ оцінити неможливо); медіана спостереження – 8,8 міс; ВБП оцінював ННК за критеріями RECIST 1.1.

Про гепатоцелюлярну карциному

Гепатоцелюлярна карцинома – агресивне злоякісне новоутворення з обмеженими можливостями лікування, яке є однією з основних причин онкологічної смертності у світі. Щорічно у всьому світі діагностують понад 750 тис. випадків ГЦК. У США захворюваність на рак печінки зросла з 1980 р. більш ніж у 3 рази; захворюваність на ГЦК у Європі також зростає. ГЦК розвивається переважно в осіб із цирозом печінки, зумовленим хронічним гепатитом В або С чи зловживанням алкоголем; захворювання проявляється вже на поширеній стадії. Прогноз при неоперабельній ГЦК залишається поганим, варіанти системної терапії обмежені, а однорічна виживаність становить менше 50%.

Про препарати атезолізумаб та бевацизумаб

Атезолізумаб – імунотерапевтичний препарат, моноклональне антитіло проти ліганду білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), який експресується на клітинах пухлини та імунних клітинах, що інфільтрують пухлину.

Зв'язуючись з PD-L1, атезолізумаб блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 та B7.1, що відновлює здатність Т-клітин до активації. Бевацизумаб є моноклональним антитілом проти судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Останній відіграє важливу роль у життєвому циклі пухлини, відповідаючи за утворення та збереження судин (ангіогенез). Бевацизумаб зв'язується з VEGF, що запобігає його взаємодії з рецепторами у кровоносних судинах і порушує кровопостачання пухлини.

Комбіноване застосування атезолізумабу та бевацизумабу є науково обґрунтованим і здатне посилювати здатність імунної системи долати широкий спектр злоякісних пухлин. Крім добре вивченого антиангіогенного ефекту, бевацизумаб шляхом інгібування VEGF-опосередкованої імуносупресії, сприяння інфільтрації пухлини Т-клітинами, а також праймування й активації Т-клітинної відповіді проти пухлинних антигенів покращує здатність атезолізумабу відновлювати протипухлинний імунітет.

Джерело: https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-11-22b.htm

Підготувала ***Олена Присяжнюк***

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

Популяционный скрининг рака легкого в Украине

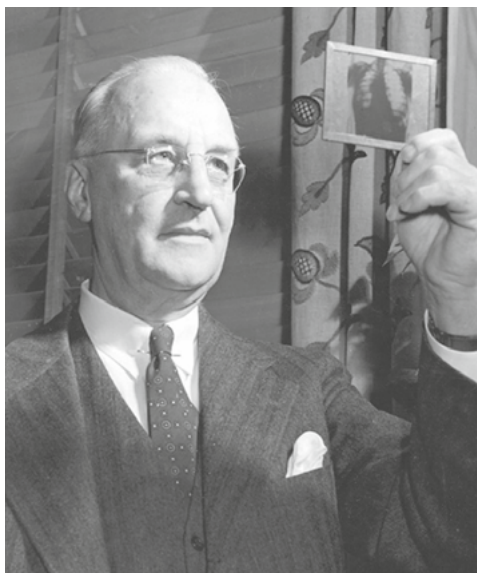
А.А. Ковалев

Рак легкого является болезнью, которую, несомненно, «создал» сам человек. К 1898 г. в медицинской литературе имелось описание всего 140 случаев рака легкого, а к 1912 г. были известны только 374 официальные истории болезни (Adler, 1912). Сразу после окончания Первой мировой войны и на протяжении всего XX века заболеваемость раком легкого прогрессивно возрастала. В последнее время в мире ежегодно выявляют более 2,1 млн случаев легочного рака, т.е. за 100 лет заболеваемость возросла более чем в 14 тысяч раз. Сегодня рак легкого как у мужчин, так и у женщин является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей с плохим прогнозом и высокой смертностью. Каждый пятый онкологический пациент умирает от рака легкого. Всего регистрируют 1,7 млн смертей в год.

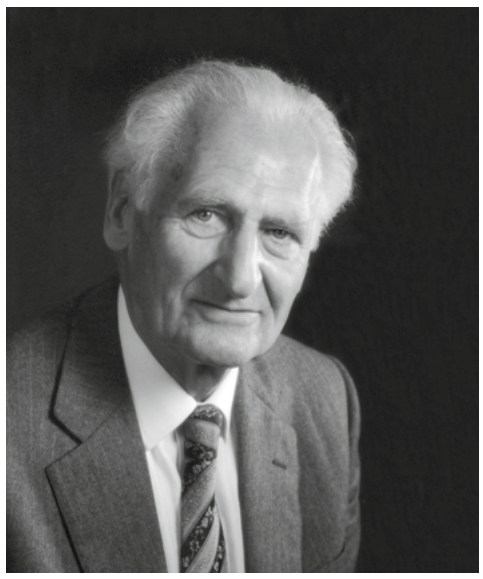
Табачный дым как причина рака легкого

Долгое время человечество не хотело признавать очевидный факт, что причиной рака легкого является курение табака, потребление которого увеличилось в XX веке в геометрической прогрессии. На конференции в Лондоне в 1950 г. возможными причинами рака легкого называли грипп, туманы, обычный холод, дорожный гудрон, бензиновые выхлопы – все, за исключением сигаретного дыма.

Известный американский торакальный хирург Evarts A. Graham (первым выполнивший пульмонэктомию по поводу карциномы) на вопрос, повышает ли курение табака частоту рака легкого, с сарказмом отвечал: не больше, чем ношение капроновых чулок! Такую же корреляцию, говорил Graham, можно провести и с питьем молока. Курение табака считали здоровой привычкой практически все врачи, а их пациенты с гордостью заявляли: мой доктор курит Camel!



Evarts Graham, американский торакальный хирург, который считал курение здоровой привычкой и умер от плоскоклеточного рака легкого



Richard Doll, английский эпидемиолог, совместно с Austin Hill доказал связь табачного дыма и рака легкого

По иронии судьбы именно анализ смертности врачей Великобритании позволил установить связь между курением и заболеваемостью раком легкого. Многолетние исследования провели английские эпидемиологи Richard Doll и Austin Hill. Их публикация в журнале The New England Journal of Medicine была отнесена к 15 наиболее выдающимся научным медицинским открытиям начиная с середины XIX века.

Со временем были выявлены и другие химические канцерогены, повышающие риск развития рака легкого: радон, асбест, мышьяк, формальдегид, полициклические ароматические углеводороды, дым от сгорания твердого топлива в домашних хозяйствах, однако роль табачного дыма в канцерогенезе рака легкого является ведущей.

Успешные антитабачные кампании, начатые во многих странах мира во второй половине XX века, привели к существенному снижению заболеваемости у мужского населения. Однако и сегодня этот вид рака по-прежнему остается главным онкологическим «киллером», отвечая за 26% онкологических смертей пациентов обоих полов и существенно опережая рак остальных локализаций.

Рак легкого, не связанный с курением

Главной «онкологической загадкой» остается рост заболеваемости раком легкого в некоторых странах у молодых никогда не куривших женщин. В возрасте до 50 лет этот рак действительно развивается чаще у женщин, и заболеваемость продолжает расти.

Есть все основания утверждать, что рак легкого является гендерным онкологическим заболеванием с разными этиологическими причинами у мужчин и женщин. У мужчин чаще выявляют карциномы центральной локализации, проявляющиеся постоянным кашлем, кровохарканьем, респираторными инфекциями и обструкцией дыхательных путей.

У женщин чаще диагностируют периферические аденокарциномы, первыми симптомами которых является одышка и усталость (их иногда связывают с возрастом или увеличенной массой тела). Паранеопластические синдромы (гиперкальциемия, гипонатриемия, слабость в верхних конечностях, потеря координации, мышечные спазмы) также чаще возникают у женщин.

Существуют и молекулярные отличия, характерные исключительно для рака легкого у мужчин и у женщин.

Генетические ассоциации строгого риска развития рака легкого у мужчин включают гаплотип VEGF и аномалию CYP1A1. Для женщин риск ассоциирован с мутациями других генов – *MTHFR* и *GSTM1*, а защитные ассоциации – с хромосомой 15q25. Эти генетические аномалии носят исключительно гендерный характер.

Сегодня исследованиям «женского» рака легкого уделяют все больше внимания. Возможно, вирус папилломы человека (ВПЧ) может оказаться основной причиной немелкоклеточного рака легкого у молодых никогда не куривших женщин. Так, в США ДНК вируса папилломы человека при немелкоклеточном раке легкого у обнаруживается у 15% больных женщин, в Европе – у 17%, в Греции и на Тайване – у 70%, в Японии – у 80%.

Вирусная ДНК чаще обнаруживается в клетках плоскоклеточного рака (85%), чем в клетках аденокарциномы (45%). В 30% случаев выявляются онкогенные штаммы вируса. Наличие ДНК и белков E6, E7 в опухолевых клетках свидетельствует о том, что вирус не только присутствовал, но и был активным. Наличие ВПЧ часто сочетается с мутациями в гене *EGFR*.

У курящих мужчин, а также при неопухолевых заболеваниях у лиц обоих полов ВПЧ-инфекция в тканях легких не обнаруживается.

Семейный рак легкого

Существует еще одна редко обсуждаемая проблема – наследственный рак легкого. Принято считать, что в 8% случаев рак этой локализации является наследственным или возникает в результате генетической предрасположенности. Наследственный компонент с большей вероятностью присутствует при раке легкого у молодых никогда не куривших женщин.

Фактором риска развития наследственного заболевания является семейный анамнез. Наличие заболевшего члена семьи первой степени родства (родителя, родного брата или ребенка) повышает риск развития рака легкого у остальных членов семьи примерно на 50%. Наличие заболевшего родственника второй степени родства (тетя, дядя, племянница, племянник или прародитель) увеличивает риск развития рака легкого примерно на 30%. Риск еще больше возрастает, если рак легкого развился у двух и более членов семьи, особенно если заболевшими были не курившие лица женского пола.

Наследственный характер рака можно также предположить, если у больного развился более чем один первичный рак легкого, а также если у пациента имеется второй, внелегочной рак. У лиц, имеющих генетическую предрасположенность к раку легкого, курение, по-видимому, усиливает этот риск.

Семейная предрасположенность к заболеванию выше при немелкоклеточном раке легкого (аденокарцинома). Наследственный мелкоклеточный рак легкого является большой редкостью.

В целом, особенностью рака легкого у женщин является генетическая предрасположенность, отсутствие курения в анамнезе, фенотип аденокарциномы (80% случаев), мутации *EGFR* (50%), *ALK, ROS1.*

Группы риска и скрининг рака легкого

Результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого в Украине являются крайне неудовлетворительными. Согласно данным бюллетеня Национального канцер-регистра (№ 20, 2019), из 13 тыс. впервые выявленных за год больных раком легкого умирают 10 тыс. человек. Почти у 40% больных рак легкого выявляют в IV стадии. 60% заболевших умирают в течение первого года после установления диагноза. Эти цифры обусловлены отсутствием программ ранней диагностики и популяционного скрининга в нашей стране.

До 2011 г. рак легкого не был объектом скрининга во всем мире. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (3-я версия), массовый онкологический скрининг необходимо было проводить только в отношении рака молочной железы, шейки матки и толстой кишки.

Первая публикация о снижении смертности от рака легкого в результате внедрения программ популяционного скрининга вышла в журнале The New England Journal of Medicine (4, 2011, vol. 365, № 5).

В 2018 г. было закончено новое исследование NELSON Study, которое показало, что скрининг снижает смертность от рака легкого на 26% у мужчин и на 40% у женщин. С этого момента программы скрининга рака легкого были окончательно введены в национальные стандарты большинства стран.

В скрининге рака легкого должны участвовать не все, а только лица с наличием факторов риска. Факторами риска развития рака легкого являются возраст старше 50 лет, история курения, бытовое облучение радоном, профессиональное облучение, история семейного рака легкого, пульмонарный фиброз, эмфизема легких, пассивное курение, высокий индекс массы тела.

На основании оценки этих факторов формируют группы риска. Высокий риск имеют люди в возрасте 55-75 лет со стажем курения больше 30 пачко/лет и прекратившие курить менее чем 15 лет назад. Для этой популяции участие в скрининге принесет несомненную пользу. К группе среднего риска относятся люди старше 50 лет с историей курения больше 20 пачко/лет или пассивные курильщики без дополнительных факторов риска. В этой группе также возможно проведение скрининга. Людям младше 50 лет со стажем курения меньше 20 пачко/лет скрининг не показан.

Низкодозная компьютерная томография

Инструментом скрининга рака легкого является низкодозная компьютерная томография (КТ). В скрининговом режиме

она проводится без использования внутривенного контрастного усиления.

Обычное аналоговое двухмерное рентгенографическое изображение, в отличие от цифрового, не позволяет увидеть мелкие, несколько миллиметров в диаметре, очаговые поражения легочной паренхимы (рис. 1). С помощью КТ можно не только обнаружить малое образование в легком (рис. 2), но и провести дифференциальную диагностику этих малых опухолей, применив технику 3D-реконструкции (рис. 3).

Существует алгоритм наблюдения за участниками скрининга, у которых были обнаружены узелки в легких. Узелки диаметром менее 3 мм не представляют опасности для пациентов. При обнаруженном узелке диаметром 5 мм рекомендуется наблюдение с повторной низкодозной КТ (НДКТ) через 12 мес. Узелки диаметром 6-7 мм требуют повторной НДКТ через 6 мес. При узлах диаметром 8-14 мм НДКТ проводят каждые 3 мес или выполняют позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ)/КТ.

Обнаруженные узлы большего диаметра требуют более активной тактики. При узлах более 15 мм проводят КТ с контрастированием в обычном диагностическом, а не скрининговом режиме или выполняют ПЭТ/КТ. При низком уровне подозрений у этих пациентов НДКТ проводят каждые 3 мес, при высоком выполняют трансторакальную или торакоскопическую биопсию. Если с помощью НДКТ обнаружен эндобронхиальный узел, выполняется бронхоскопия.

Негативной стороной НДКТ-скрининга рака легкого является его возможные ложноположительные результаты, которые могут привести к избыточным медицинским вмешательствам, в том числе инвазивным.

В последнее время для проведения дифференциальной диагностики рака от доброкачественной «инциденталомы» начинают использовать искусственный интеллект, нейронные связи, глубокое машинное обучение и облачные технологии.

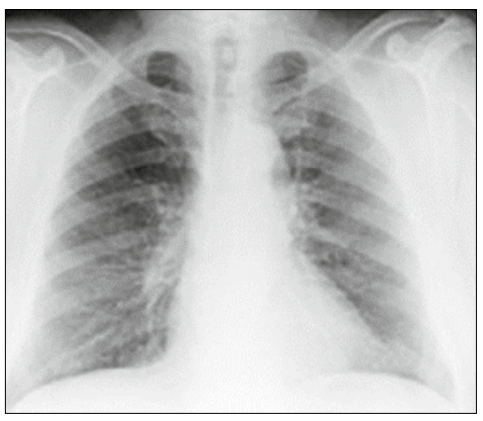


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки: двухмерное аналоговое изображение объемного органа – опухоль не видна (Nature Reviews Cancer)

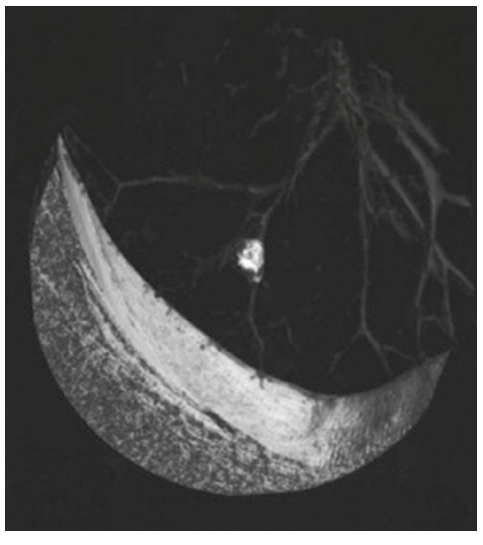


Рис. 2. КТ-изображение малого образования в легком у того же больного: новообразование требует уточненной диагностики (Nature Reviews Cancer)

Технологии Liquid biopsy для скрининга рака легкого

На медицинском рынке уже присутствуют коммерческие программы анализа автоматического распознавания малых изображений. Таковыми являются программы Veolity LungCAD, Riverian ClearRead CT и некоторые другие. Высокая стоимость этих программ пока не позволяет использовать их массово во всех скрининговых центрах, однако в ближайшем будущем роль искусственного интеллекта в принятии медицинских решений, несомненно, будет увеличиваться.

Еще одной современной тенденцией является развитие молекулярных технологий скрининга рака легкого. Выявление в биологических жидкостях опухолевой ДНК, РНК, микро-РНК, протеинов, аутоантител и метаболитов позволяет опережать клиническую диагностику рака легкого на несколько месяцев (или лет?), а также проводить дифференциальную диагностику доброкачественного образования в легком от «малого» рака.

Примером такого решения является гематологическая платформа для раннего обнаружения рака CancerSEEK, основанная на изучении мутаций в циркулирующей ДНК (80 пар оснований ДНК из 16 генов) и выявлении в плазме крови циркулирующих онкобелков – CA125, CEA, CA19-9, пролактина, фактора роста гепатоцитов, остеопонтина, миелопероксидазы, тканевого ингибитора металлопротеиназ. С помощью этой уже коммерческой гематологической платформы с большой долей вероятности можно предположить развитие рака яичника, молочной железы, печени, желудка, пищевода, поджелудочной железы, колоректального рака и рака легкого.

Метаболические маркеры выдыхаемого воздуха

Особенно перспективным направлением онкологического скрининга является обнаружение метаболомных маркеров человеческого рака. Сегодня, благодаря начатому в 2004 г. проекту Human Metabolome Project, создан каталог 2500 метаболитов для мониторинга генетических, инфекционных, эпидемических и онкологических заболеваний.

Метаболиты – это органические молекулы с молекулярной массой <1000 дальтон: пептиды, олигонуклеотиды, сахара, органические кислоты, кетоны, альдегиды, амины, аминокислоты, липиды, стероиды, алкалоиды, ксенобиотики. Метаболиты находятся не только в тканях и биологических жидкостях, но и в выдыхаемом воздухе.

Еще в 1902 г. доктор Маккейси в своей публикации в газете Medical Times утверждал, что каждый врач, обладающий известным опытом, должен по запаху распознавать корь, дифтерию, чахотку, падучую болезнь, ревматизм и лихорадку. В зависимости от той или иной болезни пациенты могут пахнуть мускусом, кислым пивом, аммиаком, мышами, ананасом или даже фиалками. Alexander Graham Bell в 1914 г. писал: «Пока еще запахи остаются вне науки. Если у Вас большие амбиции и Вы хотите найти новую науку – измерьте запах».

Сегодня «измерить запах» оказалось возможным. С помощью масс-спектрометрии можно провести количественную оценку не только естественных компонентов выдыхаемого воздуха (кислород, углекислый газ, азот, пары воды), но и различных патологических примесей – ацетон, этан, аммиак, сероводород, окись углерода, алкоголь и метаболомные онкомаркеры.

К метаболомным маркерам раковой клетки, которые выдыхает онкологический больной, относятся Sarcosine, Uracil, Kynurenine, Glycerol-3-phosphate, Leucine, Proline, Lactat, Alanine, Succinate, Glutamate, Citrare, Aspartate. По всей видимости, количество новых известных метаболомных онкомаркеров будет увеличиваться, и «метаболическая дактилоскопия» станет таким же инструментом сверхранней диагностики рака, как функциональная геномика, транскриптомика и протеомика.

Для скрининга рака легкого сегодня активно разрабатываются облачные технологии, основанные на использовании масс-спектрометрии и искусственного интеллекта. Предполагается, что уже в ближайшие 2-3 года Sniffphone project, в реализации которого участвуют научные институты шести стран Евросоюза, станет доступным для населения, и каждый человек сможет самостоятельно с помощью личного «искусственного носа» периодически изучать состав выдыхаемого воздуха, используя для этого собственный айфон, портативную приставку – масс-спектрометр и соответствующую компьютерную программу распознавания опухолевых метаболитов (рис. 4).

Впрочем, для задач массового онкологического скрининга еще предстоит оценить роль жидкостной биопсии (Liquid biopsy), основанной на анализе онкогенных мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК, или роль метаболомных онкомаркеров в выдыхаемом воздухе.

Рис. 3. КТ-изображение легких с 3D-реконструкцией: отличия доброкачественных узелков от карциномы (Nature Reviews Cancer)

Сегодня же существует метод скрининга рака легкого, основанный на проведении НДКТ и имеющий высокий уровень доказательности.

Рис. 4. Sniffphone project: облачные технологии и искусственный интеллект позволяют выявлять выдыхаемые метаболиты раковых клеток

Возможен ли скрининг рака легкого в Украине

Несмотря на последние достижения фармацевтической онкологии, именно ранняя диагностика имеет решающее значение в снижении смертности от рака легкого.

Результаты крупных исследований показали, что скрининг с помощью НДКТ у лиц с высоким риском (нынешние или бывшие курильщики в возрасте от 55 до 74 лет) способствует снижению смертности от этого вида рака на 26% у мужчин и на 40% у женщин. На основе этих доказательств в последние годы несколько экспертных органов Северной Америки обнародовали руководящие принципы для скрининга групп высокого риска (рекомендации класса В).

Скрининг рака легкого активно развивается в Великобритании, Италии, многих странах Евросоюза. Технология НДКТ рекомендована Национальной онкологической сетью США, а также внесена в национальные стандарты стран с высоким уровнем развития здравоохранения.

Для обеспечения доступа к НДКТ оборудованы специальные передвижные трейлеры, обеспечивающие этот вид профилактической диагностики в отдаленных участках страны.

В Украине рак легкого не является объектом национальной программы онкологического скрининга, впрочем – как и рак других локализаций.

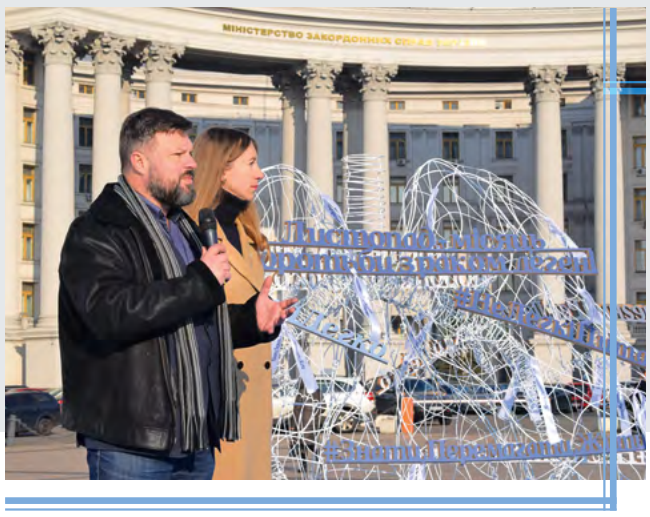
В Запорожье на базе Клиники новой онкологии и семейной медицины в 2018 г. был открыт скрининговый центр, где начата реализация программы популяционного онкологического скрининга в регионе. Эта программа включает проведение ВПЧ-скрининга рака шейки матки с помощью метода Self Sampling (самозабор) по шведской технологии Qvintip Aprovix, проведение скрининга рака прямой и ободочной кишки с помощью неинвазивного теста Quik Read go CRP – количественное определение гемоглобина и гаптоглобина в фекальных массах (тест финской компании Orion Diagnostica), маммографический скрининг и скрининг рака легкого с помощью НДКТ.

Однако онкологический скрининг должен развиваться не в одной, а во всех областях Украины. Только массовый популяционный скрининг сможет повлиять на показатели онкологической заболеваемости и смертности и в конце концов снизить онкологическую нагрузку на общество. Это станет возможным лишь в том случае, если программы профилактической онкологии не будут ограничиваться декларативными заявлениями чиновников и организаторов здравоохранения, как это было все предшествующие годы, а на самом деле станут приоритетом нашего государства.

В Україні відзначили місяць боротьби з раком легені

26 листопада на Михайлівській площі у м. Києві відбулися пресконференція та демонстрація артоб'єкта задля підтримки людей з раком легені. У рамках заходу представники Національного інституту раку, Київського міського центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України та фармацевтичної компанії «Рош Україна» поставили за мету розвіяти найпоширеніші міфи та стереотипи, пов'язані з розповсюдженістю хвороби, причинно-наслідковими зв'язками між способом життя та індукцією патологічного процесу, ефективністю лікування та найголовніше – підвищити рівень обізнаності суспільства стосовно раку легені.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку у світі фіксується понад 2 млн нових випадків раку легені. У 2018 р. від цього захворювання померло близько 1,7 млн осіб. Висока захворюваність на рак легені спостерігається і в Україні – щорічно виявляють близько 13 тис. нових випадків. За даними Національного канцер-реєстру, тільки у Києві та області у 2018 р. цей діагноз встановили майже 1200 пацієнтам, а понад 900 хворих померли.



Однією з причин такої сумної статистики є низька обізнаність суспільства про онкопатологію, що в результаті призводить до виявлення раку на пізніх стадіях, недовіри до лікарів та сумнівів щодо ефективності наявних методів лікування. В українському суспільстві також існує стереотип, що захворіти на рак легені можуть лише курці та люди похилого віку, однак цей діагноз можуть встановити навіть молодій жінці, яка ніколи не курила.

Листопад офіційно визнано місяцем боротьби з раком легені. Проведення заходів, приурочених до цієї події, є важливим інструментом поширення правдивої, актуальної інформації про хворобу, заклику населенню до піклування про своє здоров'я та підтримки людей, які віч-на-віч зіткнулися з раком.

Клінічний онколог Національного інституту раку, кандидат медичних наук Юрій Миколайович Кондрацький зазначив, що кожної години в Україні кількість хворих на рак легені збільшується на 2 особи, одна з них помирає протягом року. Причиною такої тенденції є встановлення діагнозу на пізніх стадіях і відсутність розуміння, що з цією хворобою можна та треба боротися. На практиці часто трапляються ситуації, коли пацієнт відмовляється від запропонованої лікарем терапії саме через брак знань. Ю.М. Кондрацький наголосив на тому, що використання сучасних методів лікування на ранніх стадіях дозволяє повністю та назавжди позбутися від пухлини. Крім того, нині доступні інноваційні ліки, застосування яких на III-IV стадії захворювання дає можливість досягти тривалої ремісії, у якій пацієнт може прожити ще багато років.

Медичний директор фармацевтичної компанії «Рош Україна» Оксана Віталіївна Сурцева:

– В Україні близько 62% пацієнтів з раком легені помирають протягом року після встановлення діагнозу. Проте американські колеги нещодавно опублікували результати дослідження, згідно з якими за останні 10 років кількість пацієнтів з 5-річною виживаністю після верифікації діагнозу раку легені збільшилася до 25%. Досягти таких показників вдалося завдяки поширенню серед населення інформації про патологію, впровадженню профілактичних заходів, виявленню раку легені на ранніх стадіях та проведенню якісного лікування.

Натомість в Україні 71% діагнозів раку легені встановлюють на III-IV стадії захворювання, коли допомогти пацієнтам значно складніше. Проте навіть у таких хворих є шанс.

Хочу наголосити на тому, що рак легені – виліковний. Сьогодні доступний широкий арсенал таргетних, імунних лікарських засобів, хіміопрепаратів із доведеною ефективністю. Проведення коректної терапії на ранніх стадіях захворювання супроводжується високим шансом на повне одужання, а лікування на III-IV стадії дає можливість хворому якісно прожити ще кілька років у колі рідних і друзів.

Керівниця напряму епіднагляду за неінфекційними захворюваннями Київського міського центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України Тетяна Костянтинівна Новак зазначила, що заходи такого формату є прикладом консолідації зусиль усіх зацікавлених сторін для привернення уваги суспільства до однієї з найбільш складних медичних і соціальних проблем – онкопатології.

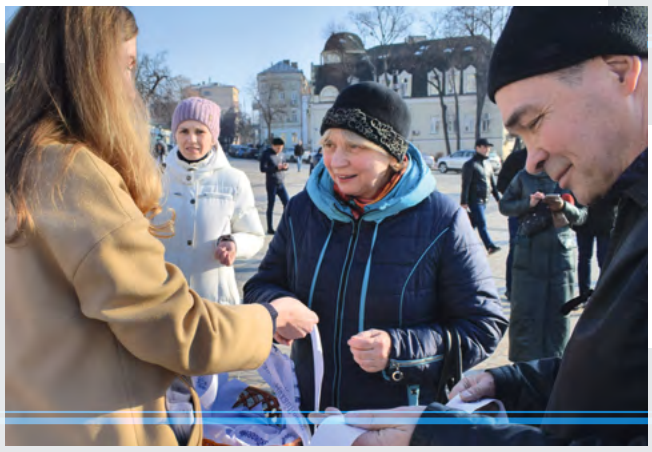
— Для одних людей діагноз рак звучить як вирок, інші ж переконані, що ця проблема їх не стосується. Проте завданням кожного є дотримання заходів, які перешкоджатимуть появі нових випадків захворювання. Згідно з даними ВООЗ, 9 з 10 летальних випадків від раку легені у Європі асоційовані з тютюнопалінням. Питання, що кожен з нас може зробити для того, щоб запобігти хворобі, є риторичним.

Профілактика онкологічних захворювань, пошук шляхів зниження ризиків для людей – беззаперечний пріоритет уваги системи громадського здоров'я міста Києва. Сьогодні ми з партнерами з боку громадянського суспільства об'єдналися на платформі однієї з найпрогресивніших у Європі антитютюнової ініціативи Київської міської державної адміністрації. Наша мета – створення міста без тютюнового диму, міста, в якому зменшується кількість хворих людей з раком легені.

Від імені ініціативної групи людей, яких торкнулася проблема раку легені, виступила **Вікторія Штонда**.

– 18 місяців тому життя моєї сім'ї кардинально змінилося: у мами, яка раніше ніколи не скаржилася на здоров'я, діагностували рак легені IV стадії. Незважаючи на те що ця подія стала сильним ударом для рідних, я вирішила вивчити проблему зсередини. Неприємною несподіванкою стали дані статистики: мама увійшла до 70% пацієнтів, яким вперше діагностують рак легені на III та IV стадіях. Рак легені не супроводжується явними симптомами, тому я закликаю усіх слідкувати за своїм здоров'ям та не нехтувати профілактичними медичними обстеженнями.

Після встановлення мамі діагнозу рак я стала членом вітчизняних і міжнародних організацій, відвідала низку міжнародних наукових заходів, присвячених раку легені. На жаль, між Україною та європейськими країнами лежить прірва. У той час, коли пацієнти розвинених країн радіють від того, що мають можливість лікуватися інноваційними таргетними та імунологічними препаратами, у нашій країні такі хворі досі залишаються без належної уваги держави та суспільства і змушені самостійно оплачувати своє лікування, яке є надзвичайно дорогим.



Програми ранньої діагностики та забезпечення хворих раком легені життєво необхідними препаратами мають підтримуватися на державному рівні.

Завдяки власним зусиллям, підтримці небайдужих людей моя мама і досі жива, незважаючи на те що лікарі говорили про невтішні прогнози. Ми цінуємо кожен день, який мама провела у колі сім'ї. У цей нелегкий період мені хочеться залишатися насамперед донькою для своєї матері, а не лікарем, котрий безперервно перебуває в пошуку шляхів, які допоможуть продовжити життя найдорожчої людини, зробити його якісним.

Після емоційного виступу Вікторії Штонди присутні прикрасили артоб'єкт стрічками на знак підтримки хворих з тяжкою недугою.

Після офіційної частини пресконференції учасники дали коментарі.

Ю.М. Кондрацький:

– Великою проблемою онкологічної допомоги в Україні є недостатнє інформування пацієнтів про наявні методи лікування. Часто ця ситуація є наслідком низької обізнаності самих лікарів, особливо з віддалених регіонів держави.

Основним завданням лікаря-онколога у веденні пацієнта з раком легені є надання повної інформації про усі можливі варіанти терапії: чи існують державні програми щодо забезпечення хворих тими чи іншими лікарськими засобами, чи пацієнт самостійно має оплатити своє лікування, а також переваги кожного з методів. Остаточне рішення завжди залишається за пацієнтом.

Що стосується результатів лікування раку легені, то насамперед вони залежать від стадії захворювання. При I стадії раку легені проводять оперативне втручання, після якого пацієнт повністю одужує. Такі хворі не потребують дорогої хіміотерапії, імунотерапії, променевої терапії тощо. При раку легені IIIA стадії крім хірургічного

лікування проводять передопераційну хіміотерапію та променеву терапію, а також тривале післяопераційне лікування. У такій ситуації вартість лікування збільшується у сотні разів, а результативність – значно знижується. Саме з цих причин основний акцент робиться на ранню діагностику онкологічної патології.

В. Штонда:

– Через те що рак легені має безсимптомний перебіг, моїй матері встановили діагноз дуже пізно, коли метастази були виявлені в головному мозку. Незважаючи на вкрай

невтішні прогнози лікарів (летальність протягом 2-3 місяців), завдяки інноваційним методам лікування мати живе уже 18 місяців. Дуже прикро, що в Україні фінансовий тягар лягає на плечі хворого та його сім'ї, тоді як навіть у сусідній Польщі лікування пацієнтів з раком легені відбувається за рахунок держави.

Таргетна терапія передбачає прийом всього однієї таблетки на день, яка здатна продовжити якісне життя хворого.

Рак легені пізніх стадій – це тяжка хвороба, яка складно піддається лікуванню. При наявності метастазів зазвичай говорять про максимальний термін виживаності 5 років. Проте це просто суха статистика. Щороку з'являються нові препарати, які можуть продовжити життя хворого з раком. Тому сьогодні ми говоримо про одні цифри, але завтра вони можуть змінитися. Це залежить від того, чи з'являться нові ефективні препарати.

О.В. Сурцева:

– Визначення прогнозу для пацієнта з раком передбачає комплексну оцінку кількох факторів: виду хвороби, стадії патологічного процесу та якості лікування. Рак легені – це неоднорідне захворювання. Необхідно виділяти дрібноклітинний і недрібноклітинний рак. Останній у свою чергу поділяється на аденокарциному, плоскоклітинний та великоклітинний рак. Крім того, існують різні генетичні аномалії, які визначають перебіг хвороби. Найбільш агресивним є дрібноклітинний рак.

Для подолання проблем, пов'язаних із раком легені, українцям слід перейняти досвід американських колег, яким вдалося істотно підвищити частоту 5-річної виживаності онкологічним хворим. Для цього необхідно підвищити рівень обізнаності суспільства про онкологічні захворювання та раннього виявлення патології, адже проведення терапії на ранніх стадіях є дуже ефективним та не потребує значних фінансових витрат.

Метою цього заходу є привернення уваги людей до проблеми раку легені, який є причиною смерті тисячі людей щороку. Підвищення обізнаності медичних працівників, пацієнтів та здорових осіб про цю проблему, фактори ризику та шляхи уникнення їх впливу, важливість профілактичних оглядів є одними з головних інструментів покращення вітчизняної статистики.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Анти-CD20 терапія при неходжкінських лімфомах

Особливу увагу учасників XI Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 9-11 жовтня 2019 року в м. Києві, привернула тема анти-CD20 терапії неходжкінських лімфом (НЛ). Українські науковці та запрошений іноземний гість поділилися результатами великих міжнародних рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали ефективність різних терапевтичних режимів у пацієнтів з НЛ, а також представили цікаві клінічні випадки.

З доповіддю «Чи є анти-CD20 терапія провідною у лікуванні неходжкінських лімфом у 2019 році» виступила запрошена гостя з Хорватії **доктор філософії та медицини Інга Мандак Рогуль**.

– Історія використання анти-CD20 антитіл у лікуванні пацієнтів з фолікулярними лімфомами (ФЛ) сягає початку 2000-х рр., коли вперше отримано позитивні результати застосування ритуксимабу у поєднанні з хіміотерапією у таких хворих. За 20 років досягнуто значного прориву у лікуванні пацієнтів з ФЛ. Якщо в недалекому 2001 р. перелік медикаментозних засобів для лікування таких хворих був істотно обмеженим, то можливості нинішніх лікарських препаратів стали справжньою революцією в онкогематології.

Більшість ФЛ є індолентними пухлинами. При визначенні стратегії ведення пацієнтів з цим діагнозом приблизно в 1/3 із них немає потреби в терміновому проведенні імунохіміотерапії, застосовується підхід активного спостереження. Що стосується групи пацієнтів, яким стартово проводилося лікування, через деякий час очікується рецидив патології або втрата адекватної відповіді на призначену терапію. Так через 18 років застосування ритуксимабу при ФЛ виникла проблема резистентності пухлини до цього препарату.

Ідентифікувати резистентність пухлини до ритуксимабу складно, адже вираженість цього явища може варіювати. Слід зазначити, що ритуксимаб призначають одночасно з цитотоксичними хіміопрепаратами, а отже визначити внесок конкретного лікарського засобу в загальну ефективність комплексної терапевтичної схеми майже неможливо. Тому загальноприйнятим визначенням резистентності до ритуксимабу є недостатня відповідь на лікування або прогресування хвороби на тлі застосування терапевтичних схем із включенням ритуксимабу через 6 міс.

Проаналізувавши доступні статистичні дані щодо результатів 1-ї лінії лікування пацієнтів з НЛ за схемами, які включають ритуксимаб, можна зробити такі висновки: у 10 зі 100 пацієнтів наявна рефрактерність до призначеної терапії, у 45 настає прогресування хвороби або смерть протягом 5 років лікування, і лише у 45 хворих відмічається адекватна відповідь на призначену терапію упродовж 5 років. Пацієнти з прогресуванням захворювання на тлі лікування ритуксимабом потребують застосування альтернативних підходів.

Протягом останніх років добре відомий бендамустин отримав «нове життя» у лікуванні хворих з рефрактерними до ритуксимабу індолентними В-клітинними НЛ. Є дані клінічних досліджень, які демонструють ефективність препарату у лікуванні таких пацієнтів. Проте важливим аспектом терапії гематологічних пацієнтів є збереження якості життя, що спонукає до пошуку нових ліку-вальних стратегій.

Безумовно, ритуксимаб є важливою опцією у терапії онкогематологічних хворих і при низці лімфопроліферативних захворювань вважається золотим стандартом. Проте разом з загальнонауковим прогресом лікарі прагнуть вищих результатів і в лікуванні хворих.

До нового покоління анти-CD20 препаратів належить обінутузумаб – моноклональне анти-CD20 антитіло 2 типу підкласу IgG1, яке характеризується більш вираженою прямою руйнівною дією проти пухлинних клітин, інтенсивнішими антитілозалежним клітинним фагоцитозом та цитотоксичністю порівняно з ритуксимабом.

У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) III фази GADOLIN за участю пацієнтів з рефрактерною до ритуксимабу індолентною НЛ порівнювали дві схеми терапії: обінутузумаб + бендамустин та монотерапія бендамустином. Хворих (n=396) розподілили на дві групи: учасники 1-ї групи отримали 6 циклів за схемою обінутузумаб (1000 мг у 1-й, 8-й та 15-й дні 1-го циклу та у 1-й день 2-6-го циклів) + бендамустин (90 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу у 1-2-й дні 1-6-го циклів). Пацієнти 2-ї групи отримували монотерапію бендамустином по 120 мг/м^2 на добу у 1-2-й дні усіх циклів. Пацієнти без прогресування захворювання продовжували отримувати обінутузумаб (1000 мг через кожні 2 міс) протягом 2 років для підтримання ремісії. Після завершення періоду спостереження виживаність без прогресування (ВБП) була значно вищою в групі обінутузумаб + бендамустин, ніж у групі монотерапії бендамустином. Несприятливі явища 3-5 ступеня спостерігалися у 68% пацієнтів 1-ї групи та 63% хворих 2-ї групи. Найчастішим побічним ефектом була нейтропенія. Результати дослідження показали, що схема обінутузумаб + бендамустин з подальшою підтримувальною терапією обінутузумабом є новим та ефективним напрямом лікування пацієнтів з рефрактерною до ритуксимабу індолентною НЛ з керованою токсичністю (L.H. Sehn et al., 2016).

Метою дослідження B.D. Cheson та співавт. (2018) було оновлення результатів РКД III фази GADOLIN. До нього увійшли пацієнти з підтвердженою рефрактерною до ритуксимабу індолентною CD20+ НЛ (n=413). Рандомізація хворих і лікування проводилися за аналогією до РКД III фази GADOLIN. Слід зазначити, що у 335 пацієнтів була діагностована ФЛ (у 171 – 1-ї групи та 164 – 2-ї). Отримані результати підтвердили дані РКД GADOLIN: ВБП у групі обінутузумаб + бендамустин склала 25,8 міс, у групі монотерапії бендамустином – 14,1 міс (рис. 1). Тривалість загальної виживаності (ЗВ) у групі обінутузумаб + бендамустин також була більшою (рис. 2). У хворих з ФЛ динаміка ВБП та ЗВ були зіставні з загальними результатами. Побічні явища 3-5 ступеня реєстрували у 72,5% хворих 1-ї групи та у 65,5% – 2-ї. Найчастішими небажаними явищами були нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія. Проте варто наголосити на тому, що ці побічні ефекти є очікуваними та контрольованими, а у великої частини пацієнтів тяжкість побічних явищ не перевищувала 3 ступеня.

Отже, обінутузумаб – це нова опція у лікуванні хворих з рефрактерними до ритуксимабу індолентними НЛ, особливо ФЛ. Застосування цього препарату дає змогу не лише підвищити ВБП та ЗВ у цих хворих, а й значно покращити якість життя.

Іншим важливим для онкологів питанням є те, чи можна застосовувати обінутузумаб у 1-й лінії терапії. У дослідженні GALLIUM порівнювали ефективність двох терапевтичних стратегій (із включенням у схему лікування обінутузумабу або ритуксимабу) у раніше не лікованих пацієнтів з CD20+ індолентними НЛ. Усі хворі (n=1202) були рівномірно розподілені на дві групи. Учасники 1-ї групи отримували обінутузумаб (1000 мг у 1-й, 8-й та 15-й дні 1-го циклу та 1-й день 2-6-го циклів), 2-ї групи – ритуксимаб (375 мг/м^2 на добу у 1-й день кожного циклу) протягом 21-денного циклу (всього 6 циклів) разом з хіміотерапією (CHOP, або CVP, або бендамустин). Підтримувальну терапію проводили обінутузумабом або ритуксимабом через кожні 2 міс протягом 2 років. Після медіани спостереження 34,5 міс плановий проміжний аналіз показав, що ризик прогресування хвороби та смерті на 34% нижчий у пацієнтів, які разом з хіміотерапією отримували обінутузумаб, ніж у групі хіміотерапії з ритуксимабом. Трирічна ВБП у групах хіміотерапії з ритуксимабом та хіміотерапії з обінутузумабом становила 73,3 і 80,0% відповідно (рис. 3).

У дослідженні GALLIUM продемонстровано, що в осіб, які отримували обінутузумаб з хіміотерапією, частота прогресування, рецидиву хвороби чи смерті була нижчою, ніж у групі хіміотерапії з ритуксимабом (93 і 125 випадків відповідно). Частота летальних випадків у групах хіміотерапії з обінутузумабом та хіміотерапії з ритуксимабом склала 5,8 та 7,7% відповідно (R. Marcus et al., 2017).

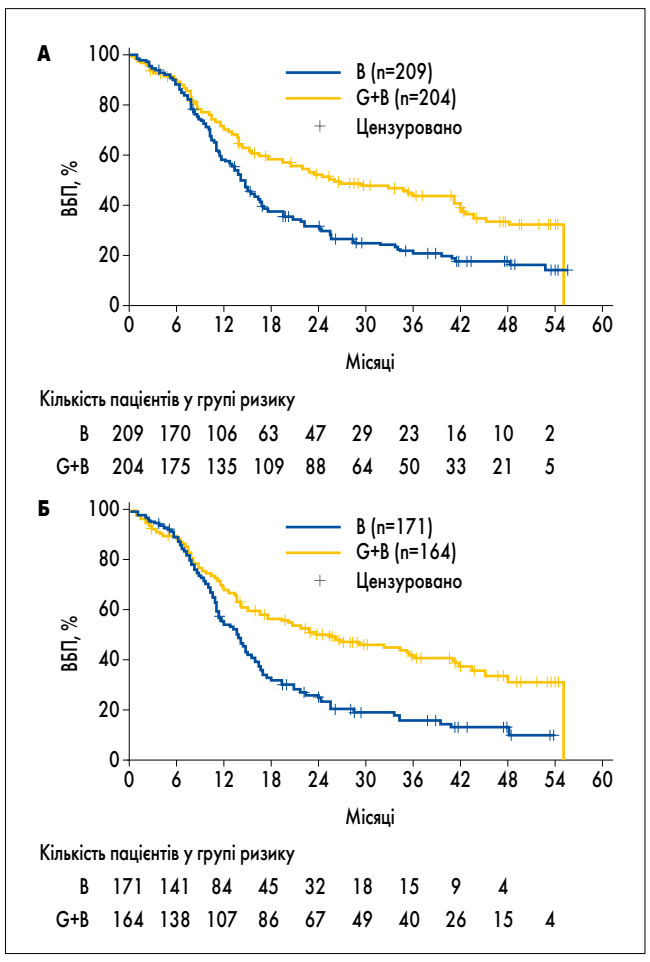


Рис. 1. Динаміка ВБП (дослідження III фази GADOLIN): А – в ITT-популяції, Б – у пацієнтів з ФЛ; B – бендамустин, G – обінутузумаб

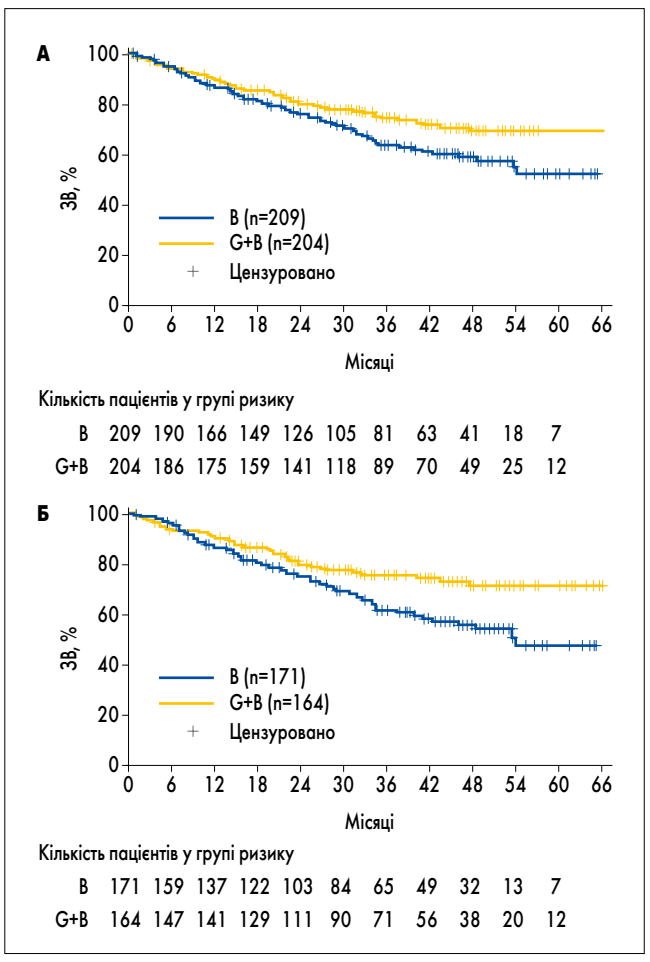


Рис. 2. Динаміка ЗВ (дослідження III фази GADOLIN): А – в ITT-популяції, Б – у пацієнтів з ФЛ; B – бендамустин, G – обінутузумаб

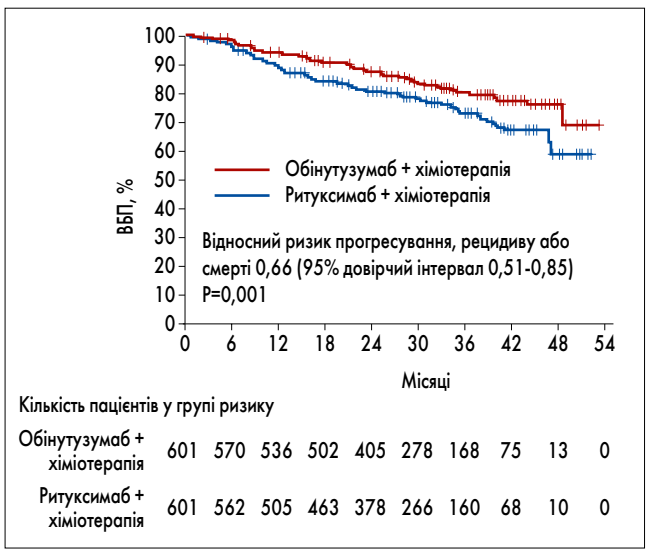


Рис. 3. Порівняння ВБП на тлі хіміотерапії з обінутузумабом та хіміотерапії з ритуксимабом (дослідження GALLIUM)

Слід зазначити, що прогресування захворювання у пацієнтів з ФЛ протягом 24 міс від початку терапії вважається поганим прогностичним маркером. J.F. Seymour та співавт. (2019) провели аналіз результатів дослідження GALLIUM та порівняли режими хіміотерапії з обінутузумабом та ритуксимабом у пацієнтів з верифікованою ФЛ, які раніше не отримували лікування. У групі хіміотерапії з обінутузумабом раннє прогресування хвороби фіксували значно рідше, ніж у пацієнтів, які отримували хіміотерапію з ритуксимабом. Ризик смерті також був вищим у хворих, у яких патологія прогресувала протягом 24 міс від початку лікування. Крім того, ефективність обінутузумабу не залежала від призначеної схеми хіміотерапії.

Отже, застосування хіміотерапії з обінутузумабом як 1-ї лінії терапії при ФЛ дає можливість пролонгувати ВБП, характеризується різними механізмами дії та контрольованою безпекою для пацієнта.Крім того, що обінутузумаб забезпечує хороші результати як індукційна терапія, його можна призначати пацієнтам з індолентними НЛ для підтримання ремісії.

Препарати моноклональних антитіл є додатковою опцією у лікуванні хворих з хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ), що продемонстровано у дослідженні CLL11. У це дослідження було включено 781 хворого з раніше не лікованим ХЛЛ. Пацієнтів розподілили на три групи: хлорамбуцил + обінутузумаб, хлорамбуцил + ритуксимаб, монотерапія хлорамбуцилом. Найвищі показники ВБП та ЗВ отримані у групі хлорамбуцил + обінутузумаб. Застосування хлорамбуцилу з обінутузумабом у пацієнтів з ХЛЛ знижує ризик прогресування хвороби та смерті на 51% порівняно з таким у групі, яка разом з хлорамбуцилом отримувала ритуксимаб (ВБП становила 28,9 та 15,7 міс відповідно; V. Goede et al., 2014). При фінальному аналізі результатів дослідження CLL11 виявлено, що у довготривалій перспективі комбінація хлорамбуцил + обінутузумаб знижує ризик смерті у пацієнтів з ХЛЛ на 24% порівняно з комбінацією хлорамбуцил + ритуксимаб.

Про застосування обінутузумабу в 1-й та 2-й лініях терапії ФЛ та досвід використання препарату у своїй практиці розповіла **професор кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Гусєва.**

– Фолікулярна лімфома – це рідкісне лімфопроліферативне захворювання, поширеність якого в Україні становить близько 4% (у США та Західній Європі – 22%). Якщо донедавна хвороба вважалася невиліковною, то сучасні лікарські засоби дозволили істотно покращити виживаність пацієнтів із ФЛ.

Клінічний випадок 1

Пацієнт С., 65 років. У 2016 р. встановлений діагноз фолікулярна лімфома. Специфічного лікування не отримував, на власний розсуд застосовував методи народної медицини.

27.03.2019 госпіталізований до гематологічного відділення Головного військового клінічного госпіталю зі скаргами на різку загальну слабкість, нічну пітливість, дискомфорт у животі, нестачу повітря, печію, втрату маси тіла (10 кг протягом останнього року).

Фізикальне обстеження: загальний стан середнього ступеня тяжкості, збільшення розмірів селезінки (276×113×313 мм), при пальпації тверда, чутлива.

Аналіз крові: анемія середнього ступеня тяжкості, тромбоцитопенія ($80×10^9$/л), відносний лімфоцитоз (65,5%), незначне підвищення рівня лактатдегідрогенази.

Після дослідження стернального пунктату, імунофенотипування встановлено діагноз: неходжкінська В-клітинна фолікулярна лімфома з ураженням медіастинальних, внутрішньогрудних, черевних і заочеревинних лімфатичних вузлів, селезінки з лейкемізацією кісткового мозку IVB стадії, FLIPI-2 high risk factor; супутній діагноз – ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, серцева недостатність 0 ступеня.

При виборі терапевтичної стратегії у цьому клінічному випадку за основу взято рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN), згідно з якими як 1-й лінії терапії слід надавати перевагу комбінації бендамустину з обінутузумабом чи ритуксимабом. У зв'язку з масивним пухлинним ураженням лімфатичних вузлів пацієнту С. було призначено шість 28-денних циклів обінутузумабу (1-й цикл: по 1000 мг у 1-й, 8-й, 15-й дні, 2-6-й цикли: по 1000 мг на день) та бендамустину (90 мг/$м^2$ у 1-й і 2-й день кожного циклу).

Результати лікування: нормалізація рівня гранулоцитів (з 19,9 до 64,0%), зниження рівня лімфоцитів (з 65,5 до 23,1%), підвищення рівня гемоглобіну (зі 101 г/л до 124 г/л) та тромбоцитів; значне зменшення розмірів селезінки (до 134×70×86 мм) і лімфатичних вузлів; результати позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ) – патологічних вузлів у шийній (білатерально) та аксилярній ділянках не виявлено; збільшення накопичення радіофармпрепарату в 5 медіастинальних вузлах (найбільший розмір вузла – 1,8 мм). Висновок: у пацієнта С. досягнуто часткової ремісії захворювання.

Під час лікування на 15-й хвилині введення обінутузумабу у пацієнта С. розвинулася інфузійна реакція легкого ступеня (підвищення температури тіла, озноб), яку незабаром вдалося купірувати шляхом сповільнення швидкості інфузії та проведення лікувальних заходів. Наступні введення препарату не викликали у пацієнта побічних реакцій.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Ш., 65 років. Вважає себе хворою з грудня 2016 р., коли вперше виявила збільшення шийних лімфатичних вузлів.

29.12.16 на підставі результатів гістологічного та імуногістологічного досліджень встановлено діагноз В-великоклітинна лімфома. З цього приводу отримувала специфічне лікування (6 циклів R-CHOP) у приватній онкологічній клініці, була досягнута ремісія хвороби.

Січень 2019 – рецидив захворювання. Після проведення повторної біопсії лімфатичного вузла з подальшим імуногістохімічним дослідженням встановлено діагноз фолікулярна лімфома.

На час госпіталізації у гематологічне відділення загальний стан хворої задовільний.

Фізикальне обстеження: збільшення розмірів правого підщелепного, шийних, лівого аксилярного лімфатичних вузлів до 2,0-2,5 см, селезінки.

Аналіз крові без особливостей.

Встановлений діагноз: неходжкінська В-клітинна фолікулярна лімфома IVA стадії з ураженням правого підщелепного, шийних, лівого аксилярного лімфатичних вузлів і селезінки, FLIPI-2 проміжний ризик. Перший ранній рецидив. Стан після 6 курсів імунохіміотерапії. Супутнє захворювання: ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II стадії, серцева недостатність 1 ступеня.

Оскільки адекватна відповідь на хіміотерапію з ритуксимабом спостерігається лише у 45% хворих з ФЛ, то такі пацієнти потребують застосування сучасніших засобів, яким є обінутузумаб.

Відповідно до рекомендацій NCCN, 2-га лінія терапії при ФЛ представлена бендамустином з обінутузумабом або ритуксимабом. У цьому клінічному випадку застосування ритуксимабу є недоцільним, оскільки у пацієнтки розвинулась рефрактерність до нього. Хворій також було призначено комбінацію бендамустину з обінутузумабом – шість 28-денних циклів обінутузумабу (1-й цикл: по 1000 мг у 1-й, 8-й, 15-й дні, 2-6-й цикли: по 1000 мг на день) та бендамустину (90 мг/$м^2$ у 1-й і 2-й день кожного циклу).

Результати лікування: зменшення розмірів лімфатичних вузлів (підщелепного з 2,0 до 1,5 см, лівого аксилярного з 2,5 до 1,7 см, правого шийного – з 2,1 до 1,6 см, лівого шийного – з 1,5 до 0,9 см); нормалізація розмірів селезінки (з 146 до 118 мм).

У пацієнтки Ш. не спостерігалося побічних реакцій на введення обінутузумабу.

Таким чином, дані великих рандомізованих досліджень та власний досвід застосування комбінації бендамустину з обінутузумабом свідчать про високу ефективність препарату у лікуванні первинних хворих з ФЛ, а також із рефрактерністю до попередньої терапії чи рецидивом захворювання на її тлі.

Клінічний випадок гіперчутливості до анти-CD20 моноклональних антитіл та застосування обінутузумабу при непереносимості ритуксимабу від колективу науковців Національного інституту раку представила **кандидат медичних наук Ольга Ігорівна Новосад.**

Клінічний випадок

Пацієнтка А., 1989 р.н.

Скарги на біль у попереку, збільшення розмірів пахвинних лімфатичних вузлів, у зв'язку з чим пацієнтка отримала лікування за місцем проживання.

За результатами патогістохімічного дослідження (02.04.2019) морфологічна структура пухлини та імунофенотип клітин відповідає В-клітинній лімфомі з клітин фолікулярного центру IIIA ступеня злоякісності з фолікулярним типом росту.

Методом магнітно-резонансної томографії виявлені конгломерати заочеревинних лімфатичних вузлів.

При зверненні пацієнтки до Національного інститут раку були призначені додаткові методи дослідження. За даними гістологічного дослідження пунктату кісткового мозку та імуногістохімічного дослідження морфологічні зміни відповідають ураженню В-клітин. Аналіз периферичної крові: 34% лімфоцитів, у кістковому мозку – 22% клітин з ознаками малих лімфоцитів.

З анамнезу відомо, що у дитинстві пацієнтка хворіла бронхіальною астмою, тобто у цьому клінічному випадку присутній алергічний компонент. У зв'язку з цим виникла потреба у проведенні алергопроб для уникнення можливих алергічних реакцій під час діагностики та лікування. У пацієнтки виявлена різко позитивна реакція на йодовмісні препарати, тому хворій проводилася ПЕТ-КТ без уведення йодовмісних засобів.

Шляхом ПЕТ-КТ виявлено множинне ураження лімфатичних вузлів: шийних, аксилярних, прекардіальних, наддіафрагмальних, заочеревинних та мезентеріальних, збільшені метаболічно активні клубові, пахвинні лімфатичні вузли, уражені ручка груднини та грудинні кінці ключиць.

Встановлений діагноз: фолікулярна лімфома IVA стадії (IIIA ступеня злоякісності) з ураженням шийних, аксилярних, внутрішньогрудних, заочеревинних, внутрішньочеревних, пахвинних лімфатичних вузлів, груднини та обох ключиць, кісткового мозку. Клінічна група 2.

Довідка

Ритуксимаб – моноклональне анти-CD20 антитіло 1 типу. Препарат став справжнім проривом у лікуванні хворих з В-клітинними лімфомами (у тому числі з ФЛ). Застосування препарату як індукційної та підтримувальної терапії дозволило істотно підвищити ВБП та ЗВ. Незважаючи на переваги ритуксимабу у лікуванні В-клітинних лімфом, у пацієнтів з ФЛ на тлі лікування цим лікарським засобом часто спостерігаються ранні рецидиви, які значно погіршують прогноз хвороби. Таким чином, існує потреба у застосуванні нових препаратів для терапії хворих на ФЛ.

Іншою проблемою застосування ритуксимабу є гіперчутливість до анти-CD20 моноклональних антитіл. Частота інфузійних реакцій на введення ритуксимабу коливається в межах 25-75%. Алергічні реакції варіюють від легких (кропив'янка, лихоманка, озноб) до тяжких (задишка, гіпотензія, анафілаксія, синдром Стівенса – Джонсона) проявів, що обмежує широке застосування ритуксимабу у 1-й лінії терапії.

У зв'язку з обтяженим алергологічним анамнезом перед призначенням лікування пацієнтці були проведені контрольні тести для визначення переносимості ритуксимабу, бендамустину та обінутузумабу. Результат реакції специфічного лейкоцитозу на ритуксимаб був різко позитивним, що є абсолютним протипоказанням для його застосування. Тому пацієнтці був призначений бендамустин + обінутузумаб.

Суперечливим питанням є частота виникнення побічних реакцій на введення обінутузумабу, які за результатами дослідження GALLIUM розвиваються частіше, ніж при застосуванні ритуксимабу (найчастішим побічним явищем є інфузійна реакція, яка виникає у 4,4% випадків при введенні обінутузумабу та у 1,8% – ритуксимабу).

У пацієнтки А. при першому введенні обінутузумабу розвинулася інфузійна реакція легкого ступеня (гіпертермія), яку вдалося купірувати шляхом зменшення швидкості інфузії та застосування медикаментозної корекції. Премедикацію проводили гідрокортизоном, димедролом, парацетамолом. Пізнім ускладненням специфічного лікування була нейтропенія 3 ступеня, яка виникла одноразово після 5-го курсу імунохіміотерапії і була купірувана введенням колонієстимулювального фактора.

Результат лікування після 3 курсів імунохіміотерапії: КТ (17.07.2019) – збільшені лімфатичні вузли не візуалізуються, уражень кісток не виявлено. Висновок: повна ремісія.

Трепанобіопсія (17.07.2019) – ураження кісткового мозку не виявлено.

Подальші рекомендації – продовження імунохіміотерапії до 6 курсів.

Отже, у лікуванні індолентних НЛ з'явився новий лідер – обінутузумаб, ефективність якого підтверджена результатами багатоцентрових РКД. Побоювання онкогематологів щодо застосування обінутузумабу у хворих з НЛ зазвичай пов'язані з ризиком розвитку побічних реакцій на введення препарату. Але, як свідчить практика, у більшості випадків ці небажані явища розвиваються одноразово та є контрольованими.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Оптимізація сучасних стандартів і перспективні напрями лікування лімфопроліферативних захворювань

9-11 жовтня 2019 року в м. Києві відбулася XI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань». Організаторами заходу були Національний інститут раку, Всеукраїнські громадські організації «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» та «Асоціація онкогематологів України». У рамках конференції виступили провідні фахівці у галузі онкогематології із зарубіжжя та України. Доповіді були присвячені оптимізації схем хіміотерапії та перспективним напрямам лікування хворих онкологічного профілю.

З вітальним словом виступила **завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок**. Вона зазначила, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 р. використання імуногістохімічного алгоритму є важливим у розрізненні типів дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ): з клітин герміналь-ного центру (GCB) та із клітин негермінального центру (non-GCB). У класифікацію ВООЗ також включена високоагресивна В-клітинна лімфома з транслокацією *MYC* і *BCL-2* або *BCL-6* (нова категорія double/triple hit лімфом) та без такої транслокації. Сьогодні використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) на етапі діагностики дає змогу визначити стадію ДВВКЛ, хоча можна виконувати і рутинну комп'ютерну томографію (H.J.A. Adams et al., 2014). Згідно з даними Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2019 р., виділення 4 основних груп ризику на основі оцінювання несприятливих факторів є важливим для подальшого планування терапії у хворих із ДВВКЛ.

За рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO), хіміотерапія за схемою R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон) залишається стандартом лікування пацієнтів з ДВВКЛ віком до 60 років. У хворих із низьким ризиком у лікуванні ДВВКЛ є ефективним використання 6 циклів за схемою R-CHOP-21. У хворих із низьким проміжним ризиком 6 циклів R-CHOP-21 необхідно поєднувати з променевою терапією на первинно уражені зони (IF-RT) чи використовувати схему R-ACVBP (ритуксимаб, доксорубіцин, циклофосфамід, віндезин, блеоміцин, преднізолон). Хворі з високим ризиком потребують більш інтенсивної терапії: 6-8 циклів за схемою R-CHOP-21 або 6 циклів – R-CHOP-14 у поєднанні з променевою терапією (ПТ) 8-R чи без неї або R-CHOP чи R-ACVBP у комбінації з високодозовою хіміотерапією та аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). За даними NCCN, у веденні пацієнтів з низькою фракцією викиду важливою є заміна доксорубіцину на етопозид або гемцитабін з метою зниження негативного впливу хіміотерапії на серцево-судинну систему.

У пацієнтів старше 60 років рекомендовано використовувати 6-8 циклів R-CHOP-21 або 6 циклів R-CHOP-14 з 8-R. Хворим старше 80 років можна призначати такі схеми: R-mini-CHOP (режим нижчих доз), RCEPP (ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид, преднізолон, прокарбазин), RCDOP (ритуксимаб, циклофосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, вінкристин, преднізолон), RGCVP (ритуксимаб, гемцитабін, циклофосфамід, етопозид, преднізолон, пегфілграстим).

Ефективність режиму R-CHOP вперше була показана в дослідженні MinT, у якому використання хіміотерапії у поєднанні з ритуксимабом сприяло зростанню 6-річної загальної виживаності (ЗВ) та безрецидивної виживаності (БВ) у молодих пацієнтів з ДВВКЛ (M. Pfreundschuh et al., 2011). З метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з АВС-типом ДВВКЛ до схеми R-CHOP додавали леналідомід, але значних переваг щодо БВ порівняно з плацебо не виявилося (U. Vitolo et al., 2019). Спроба підвищення ефективності схеми R-CHOP шляхом заміни ритуксимабу на обінутузумаб також не забезпечила зростання виживаності у хворих із попередньо нелікованою ДВВКЛ (Vitolo et al., 2017). Використання посиленої схеми R-ACVBP у молодих пацієнтів з ДВВКЛ і низьким проміжним ризиком сприяло значному покращенню ЗВ та БВ порівняно зі стандартним режимом R-CHOP (C. Recher et al., 2011). Поряд зі зростанням ЗВ і БВ схема R-DA-EPOCH у пацієнтів з ДВВКЛ була більш токсичною, ніж R-CHOP (W. Wilson et al., 2016).

Отже, врахування наявних у пацієнтів основних факторів ризику відіграє важливу роль у виборі адекватної схеми хіміотерапії. У пацієнтів молодого віку з ДВВКЛ стандартом лікування залишається схема R-CHOP, але у групі високого ризику необхідно використовувати більш інтенсивні схеми хіміотерапії.

Професор Martin Hutchings (Копенгаген, Данія) у своїй доповіді розглянув сучасну першу лінію терапії при лімфомі Ходжкіна (ЛХ).

Проблема вибору схеми лікування при ЛХ пов'язана з мінімізацією розвитку ускладнень від ПТ і віддалених наслідків хіміотерапї (B.M. Aleman et al., 2003). Тому перспективними є клінічні дослідження, присвячені збереженню ефективності препаратів і зменшенню побічної дії хіміотерапії. У хворих із першою та другою стадіями ЛХ використання мінімального режиму терапії (2 цикли ABVD та ПТ 20 Гр) є таким само ефективним і менш токсичним, ніж 4 цикли за схемою ABVD та ПТ 30 Гр (A. Engert et al., 2010). У пацієнтів з пізнішими стадіями ЛХ лікування в обсязі 2 цикли ABVD та ПТ 20 Гр є недостатнім. Цій групі хворих доцільно призначати 4 цикли ABVD та ПТ 30 Гр (H.T. Eich et al., 2010).

Подальшу тактику лікування після 2 циклів хіміотерапії допомагає обрати проведення ПЕТ. У разі отримання ПЕТ-негативної відповіді хіміотерапію можна «послабити», а при ПЕТ-позитивній динаміці у хворих із ранніми стадіями ЛХ необхідно інтенсифікувати лікування.

У пацієнтів із поширеною стадією ЛХ стандартом лікування є 6 циклів за схемою ABVD незалежно від віку або 6 циклів за схемою BEACOPPesc у пацієнтів молодого віку. Проте використання схеми BEACOPPesc супроводжувалося посиленням нейтропенії, розвитком інфекційних ускладнень та мієлодиспластичного синдрому, а також безпліддям у чоловіків і жінок.

У разі отримання ПЕТ-негативної відповіді після 2 циклів лікування за схемою ABVD відміна блеоміцину сприяла зниженню частоти легеневої токсичності за збереження ефективності терапії у хворих із поширеною ЛХ (P. Johnson et al., 2016). У разі ПЕТ-позитивної відповіді після зазначеного обсягу лікування рекомендоване використання інтенсифікованого режиму BEACOPPesc.

За результатами клінічних випробувань ECHELON-1 застосування брентуксимабу ведотину замість блеоміцину у пацієнтів з поширеною стадією ЛХ супроводжувалося зростанням дворічної БВ на 4,9% та трирічної БВ на 7,1%, а також зменшувало необхідність використання другої лінії терапії на 23% та дозволило на 33% зменшити необхідність у високодозовій хіміотерапії з ТГСК (M. Joseph et al., 2018). Заміна блеоміцину на брентуксимаб ведотин у хворих старше 60 років супроводжувалася зменшенням частоти виникнення ускладнень з боку бронхолегеневої системи порівняно з таким у пацієнтів молодого віку (J.M. Connors et al., 2018).

Отже, для підвищення ефективності першої лінії терапії при ЛХ необхідно зберігати баланс між ефективністю та токсичністю препаратів.

Професор Anna Sureda (Барселона, Іспанія) розпочала свою доповідь з представлення шляхів оптимізації стратегії трансплантанції у випадку рецидиву чи рефрактерної до хіміотерапії ЛХ в еру нових препаратів. При ЛХ у молодих пацієнтів проведення ТГСК є актуальним питанням. Стандартом лікування у разі рецидиву після повної ремісії чи рефрактерної ЛХ є проведення аутологічної ТГСК (N. Schmitz et al., 2002). З метою оцінювання зон ураження перед проведенням ТГСК доцільно виконати ПЕТ (A.J. Moscowitz et al., 2012). Для підвищення прогностичної здатності ПЕТ та вибору подальшої тактики лікування важливого значення також набуває визначення метаболічного об'єму пухлини (metabolic tumor volum, MTV; A.J. Moscowitz et al., 2017).

Аутологічна ТГСК – стандарт лікування пацієнтів з рефрактерною чи рецидивною формою ЛХ після першої лінії терапії. З метою підвищення ефективності аутологічної ТГСК та досягнення повної ремісії у хворих з рефрактерними та рецидивними формами ЛХ використовують препарати нового покоління. Ефективність застосування брентуксимабу ведотину з метою індукції ремісії у хворих із рефрактерними та рецидивними формами ЛХ перед проведенням аутологічної ТГСК була підтверджена у дослідженні BV+ESHAP (R. Garcia-Sanz et al., 2019). Результати іншого дослідження з використання брентуксимабу ведотину перед алогенною ТГСК свідчать про досягнення більш сприятливого статусу захворювання, підвищуючи успіх алотрансплантації (A. Bazarbachi et al., 2018).

Важливою проблемою сучасної онкогематології є лікування рецидивів після проведеної трансплантації. Оприлюднено результати клінічних досліджень щодо використання та профілю безпеки ніволумабу й пембролізумабу. Застосування ніволумабу як варіанта лікування рецидивів ЛХ після алогенної трансплантації потребує ретельного моніторингу (оскільки можливий розвиток реакції трансплантата проти хазяїна) та клінічного оцінювання стану хворого, особливо у перший рік після проведеної алогенної ТГСК (C. Herbaux et al., 2018).

У рамках багатоцентрового відкритого клінічного дослідження KEYNOTE-087 було проведене дворічне спостереження, яке підтвердило ефективну протипухлинну активність пембролізумабу та керовану безпеку монотерапії, незалежно від попереднього лікування пацієнтів з рецидивом чи рефрактерністю ЛХ (R. Chen et al., 2019).

Отже, оптимізація стратегії лікування хворих із рефрактерною чи рецидивною формою після першої лінії терапії передбачає проведення аутологічної ТГСК. Перспективним у лікуванні таких хворих є використання препаратів нового покоління, які можуть підвищити ефективність проведеної аутологічної ТГСК. Що стосується алогенної ТГСК, то цей метод слід розглядати як можливу опцію у пацієнтів з невдачею аутологічної ТГСК. Проте слід бути вкрай обережним при виборі потенційних кандидатів на проведення алогенної ТГСК.

Цікавими були доповіді інших учасників конференції. **Ashutosh Wechalekar (Велика Британія)** у своїй доповіді зосередив увагу на світових стандартах і нових підходах у діагностиці та лікуванні амілоїдозу. Професор **Nicolaus Kroeger (Німеччина)** звернув увагу присутніх на рекомендації European Group for Blood and Marrow Transplantation щодо проведення алогенної ТГСК.

Науковці також порушували й активно обговорювали питання тромбопрофілактики в онкогематології, значення ПЕТ у діагностиці та веденні хворих із лімфопроліферативними захворюваннями та інші проблеми онкогематології. Цікавими та клінічно орієнтованими були доповіді з презентаціями випадків із практики лікарів-онкологів.

Отже, правильний вибір схеми хіміотерапії у лікуванні пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями дає змогу досягти максимального терапевтичного ефекту та мінімальних віддалених негативних наслідків. Такий результат терапії можна отримати шляхом постійного удосконалення наявних алгоритмів лікування та проведення численних клінічних досліджень препаратів нового покоління.

Підготувала ***Ірина Неміш***

Біосиміляри: нові можливості в онкогематології

Біологічні препарати, зокрема біосиміляри, змінюють системи охорони здоров'я, покращують якість і подовжують тривалість життя мільйонів пацієнтів у всьому світі. 9-11 жовтня у Києві за підтримки Національного інституту раку, Асоціації онкогематологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» відбулася XI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування лімфопроліферативних захворювань». У рамках заходу за сприяння фармацевтичної компанії SANDOZ (підрозділ Novartis) пройшов симпозіум, на якому обговорювалися нові можливості застосування біосимілярів в онкології.

Медичний радник фармацевтичної компанії SANDOZ Юлія Філіпенко зазначила, що високі витрати на біологічні препарати створюють проблему доступності лікування в усьому світі. Наприклад, понад чверть із 46 країн Європейського Союзу (ЄС) не має достатнього забезпечення доступу до біологічних препаратів для лікування ревматоїдного артриту. У Франції, Німеччині та Великій Британії біологічну терапію отримують лише 10-30% пацієнтів із ревматоїдним артритом. У Канаді та країнах ЄС 19-24% дерматологів відзначають, що вартість біологічної терапії є основним бар'єром для призначення цих препаратів при псоріазі. При цьому доступ до лікування біологічними препаратами корелює з рівнем економічного розвитку країни: що нижчий показник ВВП на душу населення, то менш доступними є біологічні препарати.

Знизити зростання витрат на біологічну терапію допоможе застосування біосимілярів. Завдяки використанню останніх «західні» бюджети на охорону здоров'я до 2025 року можуть зекономити близько 50% коштів, необхідних на біологічні препарати. Розглядаючи нові варіанти лікування як результат наукових досягнень, Європейська комісія зазначає, що присутність біосимілярів на фармацевтичному ринку підвищує конкуренцію, це сприяє поліпшенню доступності біологічної терапії для пацієнтів та зниженню витрат для системи охорони здоров'я ЄС.

Біологічні препарати відрізняються від малих молекул складністю своєї структури, процесом виробництва та виведення на фармацевтичний ринок. Такі лікарські засоби синтезуються живими організмами, що передбачає складний технологічний процес. Останній включає модифікацію клітини хазяїна (наприклад, бактерії, дріжджі, ссавці) для продукції рекомбінантного протеїну, вирощування клітин у контрольованих умовах, екстракцію та очищення (отримання активної речовини) та вироблення стабільної лікарської форми. Живий організм як біологічна система має природну варіабельність, тому будь-якому біологічному продукту властива незначна мінливість, що спостерігається між різними партіями однієї й тієї ж речовини. Важливо, що ця мінливість суворо контролюється регуляторними органами і повинна залишатися у встановленому діапазоні.

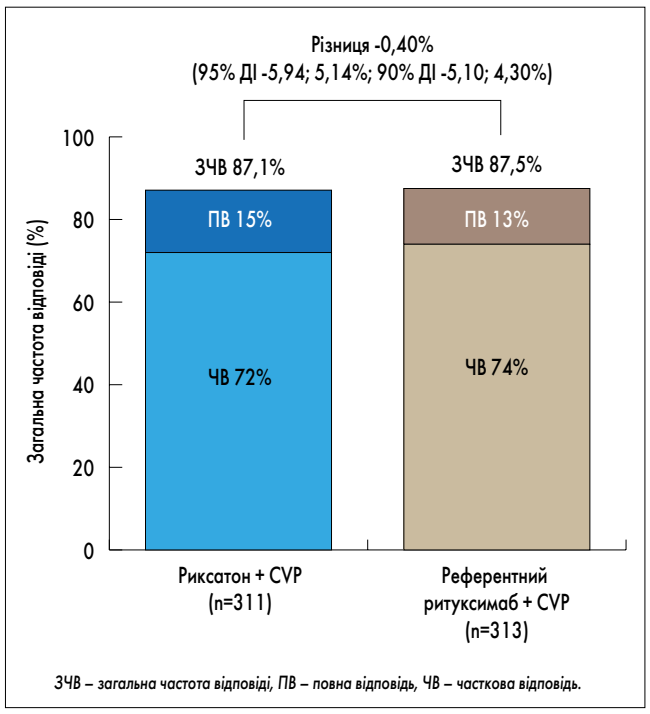


Рис. Дослідження ASSIST-FL: еквівалентна загальна частота відповіді для препарату Риксатон та референтного ритуксимабу

Біосиміляр – це біологічний препарат із зіставними з референтним препаратом якістю, ефективністю та безпекою. Лікар і пацієнт можуть очікувати однакового профілю безпеки та ефективності застосування біосиміляра та референтного препарату згідно із затвердженими показаннями. Термін «біосиміляр» вживають стосовно біологічного препарату, який було схвалено згідно з суворими регуляторними принципами ЄС та США. Біосиміляри можуть бути схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США лише в тому випадку, якщо немає клінічно значимих відмінностей від референтного продукту щодо якості, безпеки та ефективності. Європейське агентство з лікарських засобів схвалює застосування біосиміляра за умови встановлення подібності до референтного препарату за якісними характеристиками, біологічною активністю, безпекою та ефективністю на підставі комплексної практики порівняння відповідно до вимог Директиви 2001/83/ЄС.

Підхід, застосований до розроблення біосимілярів, ближчий до розроблення оригінального біологічного препарату, ніж до генеричного, як за вартістю, так і за вимогами щодо проведення доклінічних і клінічних досліджень для встановлення подібності.

Підтвердження біологічної подібності полягає у встановленні подібності аналітичними методами (ідентична послідовність амінокислот, високоподібна структура вищого порядку – фолдинг, однакова лінія клітин, високоподібний аналітичний профіль, однакова біологічна функція та відповідні механізми дії), клінічному підтвердженні біологічної подібності (еквівалентні фармакокінетика й фармакодинаміка; порівнянні клінічна ефективність, безпека та імуногенність за чутливими показаннями; однакові режим дозування, лікарська форма та шлях введення) та екстраполяції показань на підставі сукупності даних. При цьому встановлення аналітичної подібності є обов'язковим і не може бути замінене клінічним дослідженням.

Центральною частиною розроблення біосиміляра є оцінювання імуногенності, метою якого є виключення клінічно значимих відмінностей від референтного препарату. Вимоги до дизайну клінічних досліджень III фази з вивчення біосиміляра є не менш суворими, ніж оригінального лікарського засобу. Популяція пацієнтів у дослідженні має бути збалансована за клінічними та демографічними показниками (однорідна) та чутлива до лікування. Показання, за якими планується дослідження клінічної еквівалентності біосиміляра, мають бути найбільш актуальними для популяції пацієнтів та режиму лікування, за якого найімовірніше можуть виникнути імунні реакції – чутливі показання. Екстраполяція показань потребує наукового обґрунтування і розглядається регуляторними органами у кожному конкретному випадку.

Піонером і світовим лідером із розроблення біосимілярів є компанія SANDOZ (підрозділ Novartis). У 1996 р. SANDOZ запровадила першу у світі програму розроблення біосимілярів і за 10 років отримала європейське схвалення свого першого біосиміляра – рекомбінантного людського гормону росту. У 2015 р. другий біологічний аналог, рекомбінантний людський гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, став першим біосиміляром, схваленим у США. Сьогодні біосиміляри SANDOZ використовують більш ніж у 75 країнах світу, а сукупний досвід їх застосування налічує понад 250 пацієнто-днів.

Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок розповіла про розроблення компанією SANDOZ препарату Риксатон – біосиміляра ритуксимабу.

– Питання біосимілярів є сьогодні надзвичайно актуальним, зокрема в онкології, на яку витрачаються найбільші кошти галузі охорони здоров'я. На нещодавньому конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) значну увагу приділяли саме біосимілярам.

Певний досвід із застосування біологічно подібних продуктів в Україні допоміг зрозуміти, що генеричний препарат і біосиміляр – дві різні речі. Генерик набагато простіше відтворити, натомість розроблення і виробництво біосиміляра є високотехнологічними і складними процесами.

Щоб бути представленим на ринку і застосовуватися для лікування пацієнтів за схваленими показаннями, біосиміляр має пройти декілька етапів доклінічної та клінічної розробки, починаючи із зіставлення структур первинного й вищого порядку, досліджень *in vitro* та *in vivo*, дослідів на моделях у тварин і закінчуючи клінічними дослідженнями I-III фази. Демонстрація біологічної еквівалентності ґрунтується на відповідності біосиміляра референтному препарату за якістю, ефективністю та безпекою. Ця еквівалентність може бути доведена тільки за принципом сукупності доказів, тобто препарат має бути подібним референтному продукту на кожному етапі.

Біосиміляр ритуксимабу Риксатон продемонстрував відповідність референтному препарату за фізико-хімічними характеристиками (амінокислотна послідовність, 3D-структура, глікановий профіль, структура вищого порядку й теплостійкість), доклінічними профілями фармакокінетики й фармакодинаміки (AUC, C_{max}, виснаження В-клітин).

Програма клінічного розроблення препарату Риксатон також включала два дослідження в онкології. У дослідженні I фази GP13-101 JP оцінювали безпеку та фармакокінетику монотерапії біосиміляром Риксатон (призначення 1 раз на тиждень) у пацієнтів із фолікулярною лімфомою.

У міжнародному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази ASSIST-FL раніше не ліковані дорослі пацієнти з фолікулярною лімфомою пізньої стадії (III або IV за Енн-Арбор) отримували 8 циклів CVP (циклофосфамід, вінкристин, преднізолон) у комбінації з препаратом Риксатон або референтним ритуксимабом з подальшою підтримувальною монотерапією у пацієнтів із відповіддю протягом 2-річного періоду.

У цьому дослідженні досягнута первинна кінцева точка: загальна частота відповіді була еквівалентною для препарату Риксатон та референтного ритуксимабу (рис.). Різниця за цим показником становила -0,4%, що відповідає попередньо встановленому діапазону еквівалентності. Частота та ступінь тяжкості усіх небажаних подій (НП), серйозних НП та НП, які становили особливий інтерес (зокрема інфузійних реакцій), результати клінічних лабораторних досліджень і життєві показники були аналогічними у двох групах терапії, нових НП, зумовлених прийомом біосиміляра Риксатон, не виявлено. Імуногенність була низькою в обох групах без відмінностей у частоті виникнення нейтралізуючих антитіл при застосуванні препарату Риксатон та референтного засобу.

Таким чином, результати цього дослідження підтверджують терапевтичну еквівалентність біосиміляра ритуксимабу та референтного ритуксимабу. Розроблення та впровадження біосимілярів, які є подібними за структурою, ефективністю, безпекою та імуногенністю до референтного препарату, дозволяє розширити доступ пацієнтів до біологічної терапії.

Підготувала ***Руслана Вінницька***

4-5-РИК-ОНК-12-19

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

Депо Медрол
метилпреднізолону ацетат, суспензія для ін'єкцій

Солу Медрол
метилпреднізолону натрію сукцинат 40/125/500/1000 мг

Медрол
метилпреднізолон таблетки 4/16/32 мг

- **60 років застосування** *[1]
- **Сильна протизапальна дія** [2]
- **Встановлений профіль безпеки** [2-5]

Контролюйте запалення там, де це необхідно

PP-MED-UKR-0017

Література: **1.** FDA Approved Drug products. Доступно: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails від 21.06.2017. **2.** Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. **3.** Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjus tified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. **4.** Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. **5.** Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.
*Для Депо-Медрола, Солу-Медрола майже 60 років застосування.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або через введення в м'які тканини, через введення в патологічний осередок та пряму кишку. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з адреногенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально – див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтратекальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт. Кушингоїдний синдром, гіпопітуїтаризм, синдром відміни стероїдів. афективні розлади, підвищення внутрішньочерепного тиску, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні, підвищення печінкових ферментів (таких як АСТ, АЛТ). Введення in situ може призводити до атрофії шкіри та підшкірної клітковини. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально – див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватись обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Реєстраційне свідоцтво в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1438.
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон),
порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємкісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/міс протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-адренокортикальної осі, метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкції в дельтовидний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655.
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200-1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально – див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адреномедикальна недостатність). Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування.
Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 13.05.2017 р., зі змінами від 21.03.2019 р.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.
Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua

Pfizer

Парекоксиб оказывает выраженное анальгезирующее действие и опиоидсберегающий эффект при больших ортопедических хирургических вмешательствах

Ортопедические операции являются широко распространенными и в то же время относятся к наиболее болезненным хирургическим вмешательствам. Для обеспечения эффективного обезболивания, снижения потребления опиоидов и улучшения послеоперационных результатов в ортопедической хирургии, как и при большинстве других серьезных операций, в настоящее время рекомендуется использовать мультимодальный аналгетический подход.

В купировании умеренной и сильной боли эффективны опиоиды, однако они обусловливают значительное количество нежелательных явлений, включая сонливость, спутанность сознания, тошноту, рвоту, кожный зуд, запор и др. Эти побочные эффекты усиливают стресс у пациента, нередко требуют дополнительного лечения, еще больше замедляют мобилизацию больного и, соответственно, увеличивают время восстановления и госпитализации. Кроме того, опиоиды недостаточно эффективны в купировании боли, связанной с движением, что является проблемой при ранней мобилизации и физической реабилитации.

Для снижения потребления опиоидов и частоты связанных с ними побочных эффектов современные клинические руководства по лечению послеоперационной боли рекомендуют мультимодальную аналгезию, подразумевающую дополнение опиоидов или даже их замену аналгетиками других классов – нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ингибиторами циклооксигеназы-2 (коксибами) и/или парацетамолом.

Парекоксиб – инъекционный коксиб длительного действия, который одобрен более чем в 80 странах мира для купирования послеоперационной боли. Поскольку парекоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2, он характеризуется меньшим риском развития кровотечений и гастроинтестинальных нежелательных явлений по сравнению с неселективными НПВП. Его применение также не связано с повышением риска осложнений со стороны центральной нервной системы.

Анализ, проведенный E. Diaz-Borjon и соавт. (2017), был посвящен оценке эффективности и опиоидсберегающего эффекта парекоксиба после больших ортопедических операций.

Методы

Авторы использовали данные масштабного международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, посвященного изучению безопасности и эффективности парекоксиба в лечении боли после разных хирургических вмешательств (N.A. Nussmeier et al., 2006). Для анализа они отобрали пациентов, которым была проведена серьезная ортопедическая операция.

Все участники указанного исследования в послеоперационный период были рандомизированы для получения парекоксиба (с последующим переводом на вальдекоксиб) или плацебо. Парекоксиб назначали по следующей схеме: в день операции – 40 мг внутривенно, затем по 20 мг каждые 12 ч внутривенно или внутримышечно в течение как минимум 3 дней. С такой же кратностью вводили плацебо. При недостаточном обезболивании пациентам основной и контрольной групп была разрешена дополнительная аналгезия морфина сульфатом (парентерально в виде контролируемой пациентом аналгезии или болюсно по мере необходимости). Другое обезболивание не допускалось.

Исследователи оценивали такие параметры, как средняя интенсивность боли в течение суток на 2-й и 3-й день после операции (индекс SPI-24); влияние боли на функциональные показатели (общую активность, настроение, ходьбу, отношения с другими людьми и сон); суммарное количество потребленного морфина за 2-й и 3-й день; частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с введением опиоидов, на 2-й и 3-й день (тошнота, рвота, слабость, сонливость, спутанность сознания, неспособность сосредоточиться, головокружение, зуд, затруднение мочеиспускания, запор); оценка качества обезболивания врачами и пациентами (по шкале от 1 до 4 баллов); частота НЯ, связанных с лечением.

Результаты

Количество пациентов с большими ортопедическими вмешательствами составило 139 в группе плацебо и 142 в группе парекоксиба (по 138 пациентов в каждой группе получили по меньшей мере по одной дозе исследуемого препарата или плацебо). Исходные характеристики были сходными между группами. Наиболее распространенными операциями были вмешательства на коленном и тазобедренном суставах (преимущественно тотальное эндопротезирование), а также шейном отделе позвоночника.

Парекоксиб продемонстрировал значительное более выраженное обезболивающее действие на 2-й и 3-й день после операции, при этом среднее значение индекса SPI-24 было соответственно на 22% (<0,001) и 17% (p=0,004) меньше, чем в группе плацебо.

Лечение парекоксибом также обеспечило значительное уменьшение выраженности функциональных нарушений, обусловленных болью, по сравнению с группой плацебо – на 32% на 2-й день (p<0,001) и на 27% на 3-й день (p=0,003).

Пациентам в группе парекоксиба потребовалось на 28% меньше морфина через 24 ч (p=0,008) и на 33% меньше через 48 ч (p<0,001) по сравнению с группой плацебо. Одновременно с этим существенно сократился риск развития многих НЯ, характерных для опиоидов (слабость, сонливость, неспособность сосредоточиться, спутанность сознания, тошнота и рвота). Общий относительный риск (ОР) развития ≥1 (ОР=0,71; p<0,01), ≥2 (ОР=0,55; p<0,001) и ≥3 (ОР=0,33; p<0,001) опиоидассоциированных симптомов на 3-й день был значительно ниже в группе парекоксиба по сравнению с группой плацебо.

Оценка эффективности обезболивания парекоксибом как пациентами, так и врачами была значительно выше, чем плацебо (оба p<0,001). Так, в группе парекоксиба оценили лечение как отличное 42% пациентов и 46% врачей, в то время как в группе плацебо – 21 и 19% соответственно. Частота неудовлетворенности аналгезией, напротив, была значительно выше в группе плацебо – 32 и 35% vs 13 и 8% в группе парекоксиба.

Общая частота НЯ, связанных с лечением, была сопоставима в обеих группах (плацебо – 55,8%, парекоксиб – 58,7%).

Обсуждение

Результаты этого анализа в целом согласуются с таковыми проведенных ранее плацебо-контролируемых исследований парекоксиба при отдельных ортопедических вмешательствах. Например, существенное уменьшение выраженности послеоперационной боли обеспечивало применение парекоксиба у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного (T.P.Jr. Malan et al., 2003; E.R. Viscusi et al., 2008) и коленного суставов (Y. Zhu et al., 2014; R.C. Hubbard et al., 2003), а также различные вмешательства на позвоночнике (K. Jirarattanaphochai et al., 2008). Почти во всех этих исследованиях парекоксиб существенно уменьшал потребность в опиоидах по сравнению с плацебо.

В рассматриваемом в этой публикации исследовании не оценивали выраженность боли во время движения, что особенно важно у пациентов после ортопедического хирургического вмешательства. Однако в других клинических испытаниях было установлено, что парекоксиб существенно уменьшает болевые ощущения, связанные с движением (S.F. Barton et al., 2002; G.B. Bikhazi et al., 2004). Кроме того, еще одно плацебо-контролируемое исследование показало, что парекоксиб обеспечивает увеличение диапазона движений по сравнению с плацебо после тотального эндопротезирования коленного сустава (Y. Zhu et al., 2014).

Выводы

Согласно результатам проведенного анализа, послеоперационное применение парекоксиба обеспечивает значительный аналгетический и опиоидсберегающий эффект после серьезных ортопедических вмешательств. Таким образом, он является хорошим вариантом для тех пациентов, у которых успех операции во многом зависит от ранней мобилизации и физической реабилитации.

По материалам E. Diaz-Borjon, A. Torres-Gomez, M. Noyes Essex et al. Parecoxib Provides Analgesic and Opioid-Sparing Effects Following Major Orthopedic Surgery: A Subset Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Pain Ther. 2017 March 2.

Реферативный перевод с англ. ***Натальи Мищенко***

Напечатано при поддержке Представительства «Пфайзер Экспорт Би. Ви.» в Украине

Династат ВВ/ВМ
(парекоксиб натрію для ін'єкцій)

Переконливий вибір терапії* післяопераційного болю

- Швидка (7-13 хвилин) та тривала (до 12 годин) потужна анальгетична дія[1,5]
- Суттєво знижує потребу застосування опіоідів[2]
- Не впливає** на час кровотечі та агрегацію тромбоцитів[3]
- Ризик виникнення виразок, ерозій ШКТ*** подібний плацебо[4]

* КОРОТКОТРИВАЛОГО; ** АБО МАЄ МІНІМАЛЬНИЙ ЕФЕКТ; *** ШКТ – ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

ЛІТЕРАТУРА: 1. T. P. MALAN, JR., S. GORDON, R.HUBBARD ET AL. THE CYCLOOXYGENASE-2-SPECIFIC INHIBITOR PARECOXIB SODIUM IS AS EFFECTIVE AS 12 MG OF MORPHINE ADMINISTERED INTRAMUSCULARLY FOR TREATING PAIN AFTER GYNECOLOGIC LAPAROTOMY SURGERY. ANESTH ANALG 2005;100:454–60. **2.** T. P. MALAN, G. MARSH, S.I. HAKKI. PARECOXIB SODIUM, A PARENTERAL CYCLOOXYGENASE 2 SELECTIVE INHIBITOR, IMPROVES MORPHINE ANALGESIA AND IS OPIOID-SPARING FOLLOWING TOTAL HIP ARTHROPLASTY. ANESTHESIOLOGY 2003; 98:950–6. **3.** R. J. NOVECK, A. LAURENT, M. KUSS AT AL. PARECOXIB SODIUM DOES NOT IMPAIR PLATELET FUNCTION IN HEALTHY ELDERLY AND NON-ELDERLY INDIVIDUALS. TWO RANDOMISED, CONTROLLED TRIALS. CLIN DRUG INVEST 2001; 21 (7): 465-476. **4.** R. R. STOLTZ, S.J. HARRIS., M. E. KUSS ET AL. UPPER GI MUCOSAL EFFECTS OF PARECOXIB SODIUM IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS. THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. VOL. 97, NO. 1, 2002. **5.** BIKHAZI GB, SNABES MC, BAJWA ZH, ET AL. A CLINICAL TRIAL DEMONSTRATES THE ANALGESIC ACTIVITY OF INTRAVENOUS PARECOXIB SODIUM COMPARED WITH KETOROLAC OR MORPHINE AFTER GYNECOLOGIC SURGERY WITH LAPAROTOMY. AM J OBSTET GYNECOL. 2004;191(4):1183–91

ДИНАСТАТ (парекоксиб), ліофілізат для розчину для ін'єкцій; по 10 флаконів з ліофілізатом у картонній коробці, або по 5 флаконів з ліофілізатом та 5 ампулами розчинника по 2 мл у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю у дорослих. Рішення щодо призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 повинно базуватися на оцінці всіх індивідуальних факторів ризику пацієнта. **Спосіб застосування та дози:** рекомендована доза – 40 мг, що вводиться внутрішньовенно або внутрішньом'язово, з подальшим введенням, якщо необхідно, 20 мг або 40 мг кожні 6-12 годин, але не перевищуючи дозу 80 мг/добу. Оскільки ризик розвитку серцево-судинних захворювань при застосуванні специфічних інгібіторів ЦОГ-2 може підвищуватися при збільшенні дози та тривалості лікування, необхідно проводити якнайкоротший курс терапії та застосовувати найнижчу ефективну добову дозу. Клінічний досвід лікування препаратом Династат протягом понад 3 днів обмежений. **Протипоказання:** гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Тяжкі алергічні реакції будь-якого типу на препарат в анамнезі, особливо шкірні реакції, зокрема синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, або встановлена гіперчутливість до сульфонамідів у пацієнтів. Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча. Наявність у анамнезі бронхоспазму, гострого риніту, носових поліпів, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або інших типів алергічних реакцій після застосування ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. III триместр вагітності або годування груддю. Тяжка печінкова недостатність (альбумін у сироватці крові < 25 г/л або показник за шкалою Чайлда–П'ю ≥ 10). Запальні захворювання кишечнику. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Лікування післяопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування. Встановлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. **Побічні реакції:** нудота, фарингіт, альвеолярний остеїт (суха лунка), післяопераційна анемія, гіпокаліємія, збудження, безсоння, гіпестезія, запаморочення, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, свербіж, гіпергідроз, біль у спині, олігурія, периферичні набряки, збільшення вмісту креатиніну у крові. **Особливості застосування:** оскільки імовірність виникнення побічних реакцій підвищується при застосуванні вищих доз парекоксибу, інших інгібіторів ЦОГ-2 та нестероїдних протизапальних препаратів, після підвищення дози пацієнти, які отримують лікування парекоксибом, повинні бути оглянутими і, якщо ефективність не збільшується, потрібно розглянути інші варіанти терапії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно контролювати протромбіновий час міжнародного нормалізованого відношення, особливо у перші кілька днів після початку терапії парекоксибом або зміни дози цього препарату. Пригнічення простагландинів нестероїдними протизапальними препаратами, у тому числі інгібіторами ЦОГ-2, може зменшувати вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів ангіотензину-II, бета-блокаторів і діуретинів, що потребує обережності при одночасному застосуванні. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб є пропрепаратом вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором циклооксигенази-2 у діапазоні клінічних доз. Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. **Категорія відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню.
Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 05.07.19 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1554.

Pfizer
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр
Тел. (044) 391-60-50. https://www.pfizermed.com.ua

PP-DYN-UKR-0022

Влияние метилпреднизолона на усталость и потерю аппетита у пациентов с раком поздних стадий

Значительная часть пациентов с раком на том или ином этапе болезни получают кортикостероиды – мощные противовоспалительные препараты с плейотропными эффектами. Например, по данным европейского исследования, охватившего 3030 больных – участников программы паллиативной помощи, кортикостероиды применяли 39% пациентов (P. Klepstad et al., 2015). В шведском исследовании кортикостероиды в составе паллиативной терапии получали 50% больных, при этом основными показаниями для их назначения были потеря аппетита (37%), усталость (36%), плохое самочувствие (33%) и боль (25%; S.H. Lundstrom, C.J. Furst, 2006). По мнению экспертной рабочей группы Европейской ассоциации паллиативной помощи, кортикостероиды могут быть эффективными для уменьшения усталости (L. Radbruch et al., 2008). Кроме того, систематический обзор предоставил доказательства в пользу назначения коротких курсов кортикостероидов для улучшения аппетита при связанной с раком анорексии (T. Yavuzsen et al., 2005).

Одним из кортикостероидов, широко применяемых в онкологии, является метилпреднизолон. Этот препарат входит в состав многих схем химиотерапии, назначается для профилактики тошноты и рвоты, а также для паллиативной терапии у пациентов с раком поздних стадий. Целью настоящего исследования III фазы было изучить эффекты метилпреднизолона у пациентов с раком, получающих опиоиды.

Методы

В многоцентровое исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с ожидаемой продолжительностью жизни >4 нед, которые получали опиоиды по поводу раковой боли. Средняя оценка боли по числовой рейтинговой шкале (NRS, 0-10 баллов) составляла ≥4 баллов за последние 24 ч. Критериями исключения были очень сильная боль (NRS ≥8 баллов), применение кортикостероидов за последние 4 нед, сахарный диабет, пептическая язва, сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами; радиотерапия или системная терапия рака, которая началась менеее чем за 4 нед до включения в исследование или планировалась в период исследования; компрессия спинного мозга, необходимость в хирургическом вмешательстве на костях; тяжелая когнитивная дисфункция.

Пациентов рандомизировали на две группы для получения метилпреднизолона перорально в форме капсул 16 мг 2 раза в день или плацебо на протяжении 7 дней. Эффективность лечения оценивали по изменению боли (шкала NRS), усталости и потери аппетита (шкалы от 0 до 100, где более высокий показатель означает более тяжелый симптом) на 7-й день по сравнению с исходными показателями. Кроме того, определяли общую удовлетворенность пациентов лечением и мониторировали побочные эффекты.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 49 пациентов – 26 в группе метилпреднизолона и 23 в группе плацебо. По основным исходным клинико-демографическим характеристикам группы существенно не различались.

На 7-й день лечения интенсивность боли уменьшилась на 1,16 балла в группе метилпреднизолона и на 0,68 балла в группе плацебо. Тем не менее разница между группами не достигла статистической значимости, вероятно, из-за небольшого количества участников. Доза опиоидов повысилась одинаково в обеих группах.

Терапия метилпреднизолоном значительно уменьшила тяжесть усталости и потери аппетита. На 7-й день усталость в группе метилпреднизолона уменьшилась на 17 баллов, тогда как в группе плацебо она усугубилась на 3 балла (p=0,003). Аппетит улучшился на 24 балла в группе кортикостероида и ухудшился на 2 балла в группе плацебо (p=0,003). Регрессионный анализ, учитывающий сопутствующие факторы, подтвердил преимущество метилпреднизолона. Общая удовлетворенность пациентов лечением была значительно выше в группе метилпреднизолона (рис.).

Частота побочных эффектов была ниже при лечении метилпреднизолоном по сравнению с плацебо (в среднем 1,08 vs 1,55 события на 1 пациента соответственно). Основными побочными эффектами были оральные симптомы, беспокойство и бессонница.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с раком поздних стадий, находящихся на терапии опиоидами, 7-дневный курс перорального лечения метилпреднизолоном статистически и клинически значимо уменьшает усталость и улучшает аппетит, а также повышает общую удовлетворенность терапией. Метилпреднизолон более выраженно по сравнению с плацебо уменьшал интенсивность боли, хотя разница не достигла статистической значимости. Метилпреднизолон хорошо переносился, о чем свидетельствует более низкая частота побочных эффектов в группе кортикостероида.

Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований. Так, в систематическом обзоре литературы было продемонстрировано, что у пациентов с раком метилпреднизолон, назначаемый перорально в средних дозах (32 мг/сут), повышает эффективность обезболивания (O. Paulsen et al., 2013). В рандомизированном исследовании Yennurajalingam и соавт. (2013) изучали влияние метилпреднизолона на усталость у амбулаторных пациентов с раком; результаты показали значительное улучшение на 5,9 балла (по шкале FACIT-F от 0 до 52). Доказательства положительного влияния короткого курса кортикостероидов на аппетит у онкологических пациентов были получены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (E. Bruera et al., 1985; G.R. Della Cuna et al., 1989; S. Yennurajalingam et al., 2013 и др.).

Известно, что токсичность кортикостероидов связана с кумулятивной дозой и длительностью применения. Продолжительная терапия этими препаратами может вызывать миопатию и атрофию мышц, что в свою очередь может нивелировать положительное влияние на усталость и аппетит. В проведенном исследовании частота побочных эффектов была низкой в обеих группах; следовательно, короткий курс пероральной терапии метилпреднизолоном является безопасной и эффективной стратегией для паллиативного ведения пациентов с раком поздних стадий.

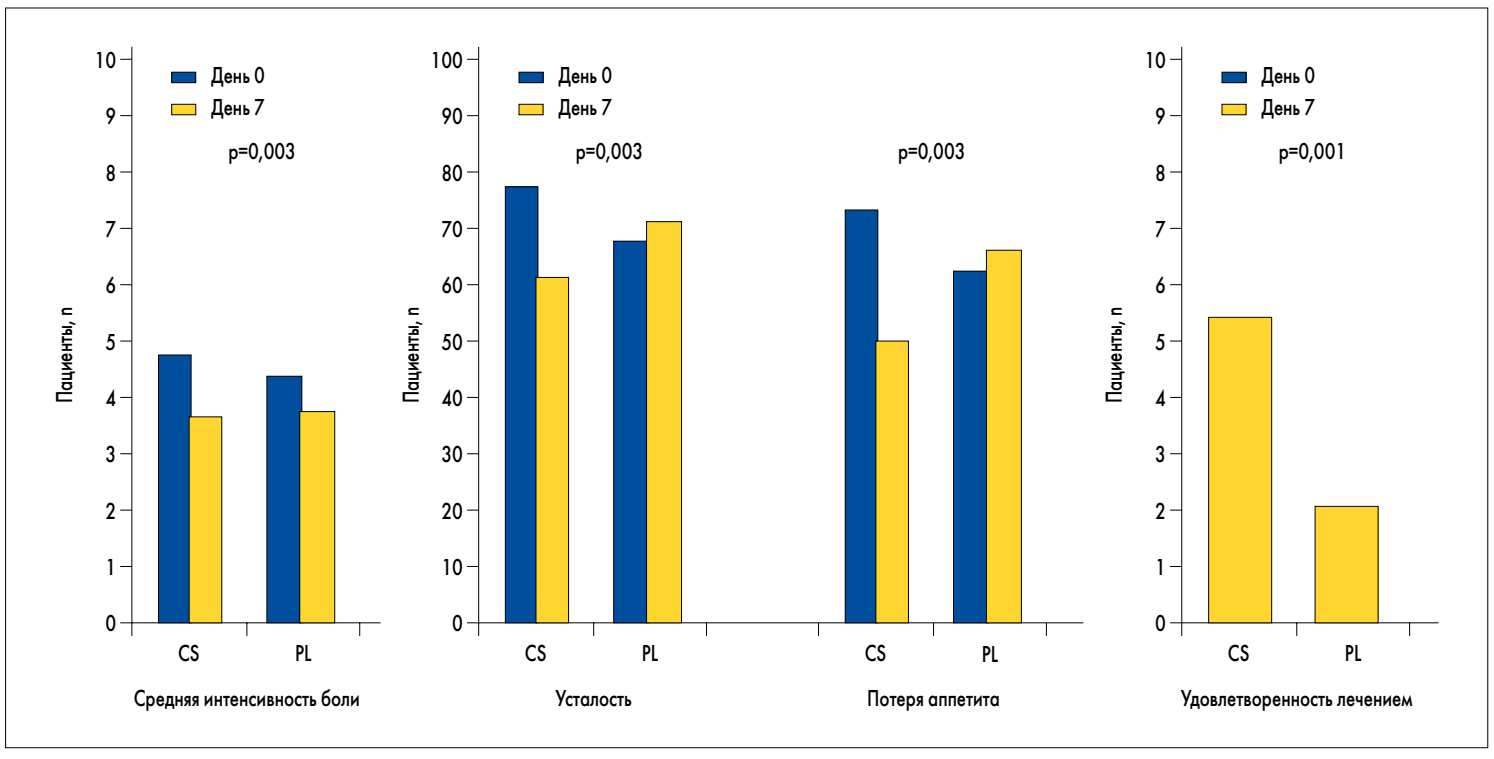


Рис. Влияние 7-дневной терапии метилпреднизолоном на боль, усталость и потерю аппетита, а также общая удовлетворенность лечением у пациентов с раком поздних стадий, получающих опиоды. CS – метилпреднизолон; PL – плацебо

По материалам Paulsen O., Klepstad P., Rosland J.H., et al. Efficacy of Methylprednisolone on Pain, Fatigue, and Appetite Loss in Patients With Advanced Cancer Using Opioids: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Journal of Clinical Oncology, 2014; 32 (29): 3221-3229.

Реферативный перевод с англ. ***Ольги Головко***

АДЦЕТРИС®:

дій СЬОГОДНІ заради ЗАВТРА

дослідження

AETHERA[1]

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

Адцетрис®
брентуксимабу ведотин

Takeda ONCOLOGY

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

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

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

Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин.
Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою.
Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії.

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, піректія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія та біль у животі. Інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес (Herpes zoster), пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, диспное, нудота, діарея, блювання, запор, абдомінальний біль, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, піректія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зниження маси тіла. **Фармакологічні властивості.** *Механізм дії.* Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфоми (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при вказаній патології, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30-позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфоми, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria; Делфарм Новара С.р.л., Італія/Delpharm Novara S.r.l., Italy. **Р. П. МОЗ України** № UA/13286/01/01 від 04.10.2018 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909.
ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

UA/ADC/0120/0001

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

imbruvica®
(ibrutinib) 140mg capsules

ІМБРУВІКА – повернення до життя

84% **зниження ризику прогресування або смерті.**

97% **пацієнтів, які отримували препарат ІМБРУВІКА в першій лінії терапії ХЛЛ, залишаються живими протягом 30 місяців.**

100% **загальна відповідь на лікування у пацієнтів, які отримали препарат ІМБРУВІКА в другій лінії терапії, в період спостереження 12 місяців.**

6% **пацієнтів припинили терапію препаратом ІМБРУВІКА з причини виникнення небажаних реакцій.**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу
ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®)

Склад: діюча речовина: ibrutinib; 1 капсула містить ібрутинібу 140 мг.

Лікарська форма. Капсули.
Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E.
Показання. Імбрувіка застосовується для лікування мантійноклітинної лімфоми у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповіді на попереднє лікування. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Імбрувіка застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування. Імбрувіка застосовується для лікування макроглобулінемії Вальденстрема у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, яким не можна проводити хіміо-імунотерапію.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять екстракт звіробою.

Спосіб застосування та дози. Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинен розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антинеопластичних препаратів. Мантійноклітинна лімфома. Рекомендована доза препарату Імбрувіка для лікування МКЛ – 560 мг (4 капсули) один раз на день. Хронічний лімфоцитарний лейкоз та макроглобулінемія Вандельстрема.
Рекомендована доза препарату Імбрувіка для лікування ХЛЛ та МВ – 420 мг (3 капсули) один раз на добу. Лікування продовжують до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування.

Спосіб застосування. Препарат Імбрувіка приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відкриваючи, не розламуючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули грейпфрутовим або помаранцевим соком. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Імбрувіка дітям (віком до 18 років) не встановлена. Даних немає. Побічні реакції. Профіль безпеки спирається на зведені дані щодо 555 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Імбрувіка у трьох клінічних дослідженнях II фази, двох рандомізованих дослідженнях
III фази та у постмаркетинговий період. Пацієнти з МКЛ отримували препарат Імбрувіка у дозі 560 мг один раз на день, пацієнти з ХЛЛ або МВ – 420 мг один раз на день. Всі пацієнти продовжували лікування до прогресування захворювання або досягнення непереносимості препарату. Найчастішими побічними реакціями (≥ 20 %) були діарея, м'язово-скелетний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів,

кровотечі, поява крововиливів на шкірі, висипання та нудота. Найчастішими побічними реакціями ¾ ступеня тяжкості (≥ 5 %) були анемія, нейтропенія, пневмонія та тромбоцитопенія. Стосовно повного профілю безпеки див. повну інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/14220/01/01 від 03.03.2015 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 03.03.2015 року зі змінами від 04.07.2017 року.

За додатковою інформацією звертайтося за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.
1. Tedesch: A, et al. Results from the international, randomized,phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naive CLL/SLL (RESONATE-2TM). Abstract and oral presentation presented at the 57th American Society ot Hematology Annual Meeting and Exposition; 5-8 December 2015; Orlando, FL, USA. 2. d Three-year follow-up of treatment-na'ive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood, 2015. 3.Abstract #234: Updated Efficacy and Safety From the Phase 3 RESONATE-2 Study: Ibrutinib as First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia ASH 2016. 4. Dreyling M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international randomized, open-label, phase 3 study. Lancet 2016;387(10020):770-778.

Продукція, згадана в цьому документі, може не бути зареєстрованою у всіх країнах. Інформація щодо медичного застосування може змінюватись в залежності від країни. Спеціалісти системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції щодо медичного застосування, затвердженої та діючої на території відповідної країни. Цей матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»

Експертна рада, присвячена актуальним питанням терапії пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом та множинною мієломою

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) і множинна мієлома (ММ) є одними з найпоширеніших онкогематологічних захворювань у дорослих. Підходи до діагностики й лікування хворих на ХЛЛ та ММ постійно змінюються та удосконалюються. На сьогодні в Україні для запровадження індивідуального підходу до терапії цих та інших злоякісних новоутворень крові потрібні відповідний рівень діагностики та виявлення пацієнтів із групи високого ризику, а також наявність реєстру хворих. Цим проблемам, а також актуальним питанням терапії пацієнтів із ХЛЛ і ММ було присвячене засідання експертної ради, яке нещодавно відбулося у Києві. У рамках експертної ради обговорювались питання зміни парадигми та запровадження нових підходів до терапії ХЛЛ, зокрема ХЛЛ високого ризику.

Клінічні дослідження останніх років, результати яких були представлені під час конгресу Американського товариства гематологів (2018) та знайшли своє відображення в останніх оновленнях рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN), свідчать про істотне підвищення значення лікарських засобів з групи інгібіторів контрольних точок міжклітинних взаємодій (інгібіторів check-points, або таргетної терапії) для лікування пацієнтів із ХЛЛ. Проте сьогодні такі нові молекули є недоступними для пацієнтів в Україні, тому що не закуповуються за державні кошти через високу вартість. Разом із тим, закупівля за бюджетні кошти лише базових хіміотерапевтичних препаратів не дає можливості забезпечити сучасним високоефективним лікуванням пацієнтів із ХЛЛ високого ризику, що призводить до зниження якості життя хворих і скорочення його тривалості.

Під час обговорення експерти запропонували введення індивідуалізованого підходу до терапії кожного пацієнта із ХЛЛ, залежно від початкових характеристик, таких як вік пацієнта, наявність супутніх захворювань та несприятливих молекулярно-цитогенетичних змін тощо. Більш чіткі відстеження та розподіл пацієнтів на прогностичні групи дозволить запропонувати оптимальні варіанти лікування при ХЛЛ, а також уникнути нераціональних витрат бюджетних коштів, що виділяються для закупівлі лікарських засобів.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.12.2016 № 1422, на території України дозволено використовувати міжнародні клінічні рекомендації, зокрема NCCN та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), для лікування пацієнтів із ХЛЛ. Однак застосування міжнародних терапевтичних підходів в Україні повною мірою неможливе через обмежений доступ до лікарських засобів, частина з яких не зареєстровані, а інші не включені до переліку препаратів, що можуть закуповуватись за державні кошти. Через високу вартість інноваційних лікарських засобів можливість їх придбання за власні кошти у більшості пацієнтів також обмежена.

Водночас наказ МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 також передбачає, що затверджені МОЗ України національні уніфіковані клінічні протоколи не втрачають своєї чинності. Відтак в Україні чинним залишається Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз», затверджений наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439, який базується на принципах доказової медицини та передбачає диференційований та економічно обґрунтований підхід до лікування різних груп пацієнтів із ХЛЛ (рис.).

Впровадження інших міжнародних рекомендацій (NCCN та ESMO) можливе за умови здійснення їх перекладу українською мовою та затвердження відповідним наказом медичної установи. Проте в такому разі заклад, відповідно до наказу МОЗ, не може використовувати інші рекомендації (наприклад, уніфікований клінічний протокол, затверджений наказом МОЗ), а також повинен отримати письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо застосування саме обраних клінічних рекомендацій.

Надзвичайно важливим для запровадження індивідуалізованого підходу при лікуванні ХЛЛ є належний рівень діагностики та виявлення пацієнтів із групи високого ризику, а також наявність реєстру пацієнтів. Відповідно до зазначених вище рекомендацій, у пацієнтів групи високого ризику як препарат вибору слід застосовувати ібрутиніб.

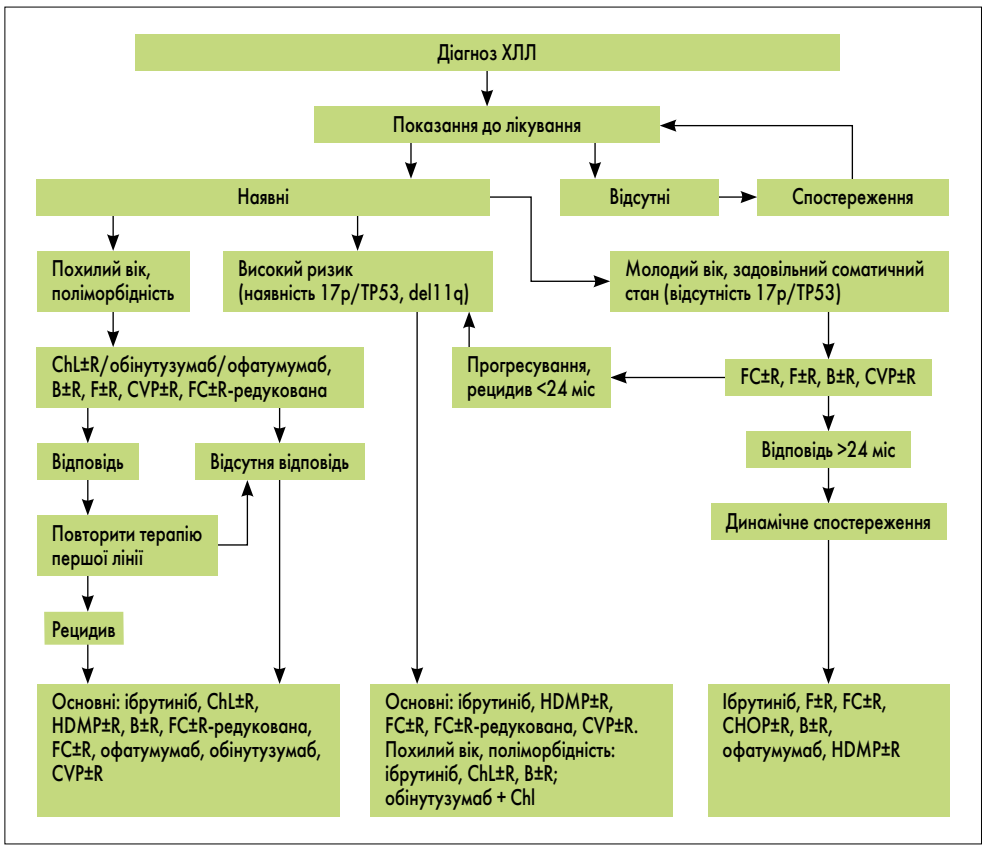


Рис. Загальний алгоритм лікування ХЛЛ

З урахуванням викладеного вище, на підставі результатів обговорення та даних, представлених у доповідях, було досягнуто консенсусу щодо подальших дій в напрямі запровадження сучасних підходів до терапії пацієнтів із ХЛЛ.

1. Доцільним є використання Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз», затвердженого наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439, а також актуальних міжнародних рекомендацій (ESMO, NCCN із оновленнями), у випадку затвердження їх відповідними наказами адміністрації лікувального закладу. Наведені рекомендації базуються на принципах доказової медицини та передбачають диференційований та економічно обґрунтований підхід до терапії різних груп пацієнтів із ХЛЛ.

2. Застосування хіміотерапевтичних препаратів для пацієнтів із ХЛЛ групи високого ризику не є оптимальним з точки зору ефективності та безпеки. Тому для таких пацієнтів слід рекомендувати нові класи препаратів (відповідно до уніфікованого клінічного протоколу).

3. За відсутності фінансової можливості забезпечити всіх пацієнтів із ХЛЛ лікарськими засобами, які рекомендовані у міжнародних стандартах, слід принаймні обов'язково призначати ефективну та безпечну терапію пацієнтам із групи високого ризику (del17p/mut TP53), для яких стандартна хіміотерапія є малоефективною.

4. Для встановлення категорії хворих, яким життєво необхідна терапія новими лікарськими засобами, слід проводити молекулярне дослідження для визначення наявності del17p/mut TP53 всім пацієнтам перед початком кожної лінії терапії.

5. Компанія «Янссен» (ТОВ «Джонсон і Джонсон») ініціювала програму визначення наявності del17p/mut TP53 на базі Національного інституту раку та ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України».

6. Рекомендовано розширити зазначену програму із залученням лабораторій інших наукових і лікувальних закладів, а також ширше проінформувати пацієнтів і фахівців у регіонах щодо можливості проведення таких досліджень

7. Надзвичайно важливе значення має підтримка відповідної пацієнтської організації, яка залучається для інформування спільноти пацієнтів та консолідації їхніх зусиль для отримання належного рівня забезпечення препаратами.

8. Украй потрібним є створення реєстру пацієнтів із ХЛЛ та іншими гематологічними захворюваннями з відповідним рівнем деталізації даних як підґрунтя для подальшого запровадження реімбурсації та страхової медицини.

9. З боку компаній-виробників необхідні кроки щодо зниження ціни/надання спеціальних програм доступу для лікарських препаратів на території України із врахуванням складної фінансово-економічної ситуації.

10. Лікарі-експерти повинні проводити клінічну оцінку та надавати підтримку для включення нових сучасних препаратів для лікування ХЛЛ до Національного переліку лікарських засобів України, номенклатури закупівель за кошти МОЗ України відповідно до рекомендацій, які наведені в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та затверджені наказом МОЗ України від 12.05.2016 № 439.

Склад експертної ради:

Клименко Сергій Вікторович – *д. мед. н., завідувач відділення медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»*

Дягіль Ірина Сергіївна – *д. мед. н., професор, завідувач відділення радіаційної онкогематології і трансплантації стовбурових клітин ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»*

Крячок Ірина Анатоліївна – *д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку*

Перехрестенко Тетяна Петрівна – *д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології і трансфузіології НАМН України»*

Гартовська Ірина Радомирівна – *к. мед. н., завідувач відділення гематології Комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер»*

Масляк Звенислава Володимирівна – *д. мед. н., завідувач відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»*

Лукавецький Лесь Миронович – *к. мед. н., провідний науковий співробітник відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»*

Козлов Віктор Петрович – *к. мед. н., завідувач відділення гематології Одеської обласної клінічної лікарні, доцент кафедри онкогематології Одеського державного медичного університету*

Каднікова Тетяна Вікторівна – *завідувач відділення онкогематології Національного інституту раку*

CP-126564

А.С. Зотов, к. мед. н., доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Рак молочной железы у молодых женщин

А.С. Зотов

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин молодого возраста (РМЖМ) большинство специалистов определяет как РМЖ у пациенток моложе 40 лет. В экономически развитых странах его частота оценивается в 7% от всех случаев РМЖ, в странах с низким доходом его доля может быть значительно выше – до 20%. Возможным объяснением такой разницы является воздействие факторов внешней среды, генетические отличия и различия в репродуктивних переменных в разных регионах мира [1].

Несмотря на относительно невысокую частоту РМЖМ, эта локализация рака остается наиболее часто диагностируемой среди взрослых женщин и ведущей причиной онкологической смертности в этой возрастной группе (рис. 1). Молодые женщины сталкиваются с потенциально летальным заболеванием на пике их профессиональной карьеры и планирования семьи. При анализе структуры заболеваемости у молодых пациенток отмечается большая частота тройных негативных и HER2-позитивных вариантов, более высокая степень злокачественности, большее количество местнораспространенных и метастатических опухолей.

Толерантность к токсичности лечения в этой когорте ниже, чем у пациенток старшего возраста, из-за риска нарушения фертильности и возникновения преждевременной менопаузы. В этой связи для молодых пациенток характерно меньшее предпочтение системной адъювантной терапии, особенно эндокринной, что может повышать риск рецидива. Следовательно, молодой возраст является предиктором возможного худшего прогноза при люминальных типах РМЖ, но не при тройном негативном и HER2-позитивном РМЖ [2].

Обнаружены также различия в профиле экспрессии генов в опухолях молочных желез у пациенток молодого и старшего возраста. В большом исследовании Azim и соавт. (2012) обнаружено, что гены, вовлеченные в процессы, связанные с популяциями незрелых клеток молочной железы (*RANKL*, *c-kit*, *BRCA1*) и сигнальные пути ростовых факторов (*MAPK, PI3K*), демонстрируют более высокую экспрессию у женщин молодого возраста [3].

Путем анализа 784 случаев РМЖ установлено, что пациентки моложе 45 лет имели более низкую экспрессию *mRNA ERα, ER*β, и PR, но более высокую экспрессию *HER2* и *EGFR*, чем женщины старше 65 лет. У женщин моложе 40 лет была обнаружена более низкая экспрессия ERα и ERβ по сравнению с пациентками в возрасте 40-50 лет. Кроме того, последовательности генов, характерные для молодых женщин, включали биологически релевантные и потенциально активные процессы, такие как сигнальный путь mTOR/rapamycin, *BRCA1*, обеспечение иммунных функций [4].

РМЖ у пациентки моложе 35 лет служит основанием для проверки его наследственного характера и для тестирования на мутации (реже – на мутации *TP53*). В популяционном исследовании случай-контроль установлено, что вероятность наличия определяемой мутации *BRCA1/2* у женщин моложе 35 лет составляла 9,4% (в общей популяции – 0,2%). Семейный анамнез РМЖ/рака яичника и этническое происхождение (евреи ашкенази) могут повышать вероятность наличия мутации.

Имеются расовые различия в биологии РМЖМ. Согласно данным американской базы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result), по результатам анализа показателей более 126 тыс. женщин моложе 49 лет с РМЖ обнаружено, что доля чернокожих женщин моложе 40 лет была больше. В этой когорте также выявлены более высокая частота гормононегативных опухолей, более высокие стадия и степень злокачественности. В исследовании Carolina Breast Cancer Study было отмечено преобладание базальноподобного РМЖ у чернокожих женщин в период пременопаузы (39%) по сравнению с другими группами пациенток [5].

В 2011 г. Европейское общество специалистов по раку молочной железы (EUSOMA) обозначило лечение РМЖМ как одну из наиболее важных проблем, требующих консенсусного мнения экспертов. Для этого после предшествующей работы над систематическим обзором и подготовки рекомендаций на основе данных доказательной медицины была организована встреча 13 экспертов. Итогом встречи было создание международного консенсуса по РМЖМ. Консенсус обновляется и дополняется, материалы его обсуждаются на периодически проходящей международной конференции по РМЖМ, последняя из которых под эгидой Европейской школы онкологии и Европейского общества медицинской онкологии (ESO-ESMO) состоялась в 2018 г. в Лугано (Швейцария) [6].

Диагностика

Диагностика РМЖМ может быть затруднена. Это связано с рядом факторов. Во-первых, пациентки моложе 40 лет, как правило, не участвуют в скрининговых программах (из-за возрастного ценза), они ранее не проходили маммографию, что затрудняет сравнительную оценку подозрительных очагов. Во-вторых, эта когорта пациенток характеризуется повышенной плотностью молочных желез, которая снижает диагностическую ценность маммографии. Наконец, определенную роль имеет психологическая неготовность как самих пациенток, так и специалистов здравоохранения допустить наличие РМЖ у молодой женщины, а тем более беременной или кормящей матери. Все это объясняет относительно большую долю пациенток молодого возраста с распространенным РМЖ.

Таким образом, инструментальная диагностика РМЖМ имеет ряд сложностей и особенностей и должна проводиться только высококвалифицированными специалистами. Учитывая возрастные ограничения рентгеновской маммографии (ММГ), следует более широко использовать ультразвуковое сканирование, в некоторых случаях отдавая ему предпочтение (с учетом возраста, плотности ткани молочных желез, характеристик подозрительных очагов, данных клинического обследования). При наличии патологических выделений из молочных желез и обоснованных подозрений на протоковую карциному следует проводить ММГ даже у молодых женщин с целью выявления микрокальцинатов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обычно не рекомендуется для оценки обнаруженных путем маммографии и ультразвукового исследования новообразований; подозрительные очаги необходимо исследовать с применением рутинных методик, включая биопсию, даже при негативных результатах МРТ. Роль и место томосинтеза предстоит оценить в исследованиях. Необходимо помнить, что отрицательные результаты любого исследования методом лучевой визуализации не исключают наличие рака, в случае присутствия пальпируемого новообразования биопсия обязательна.

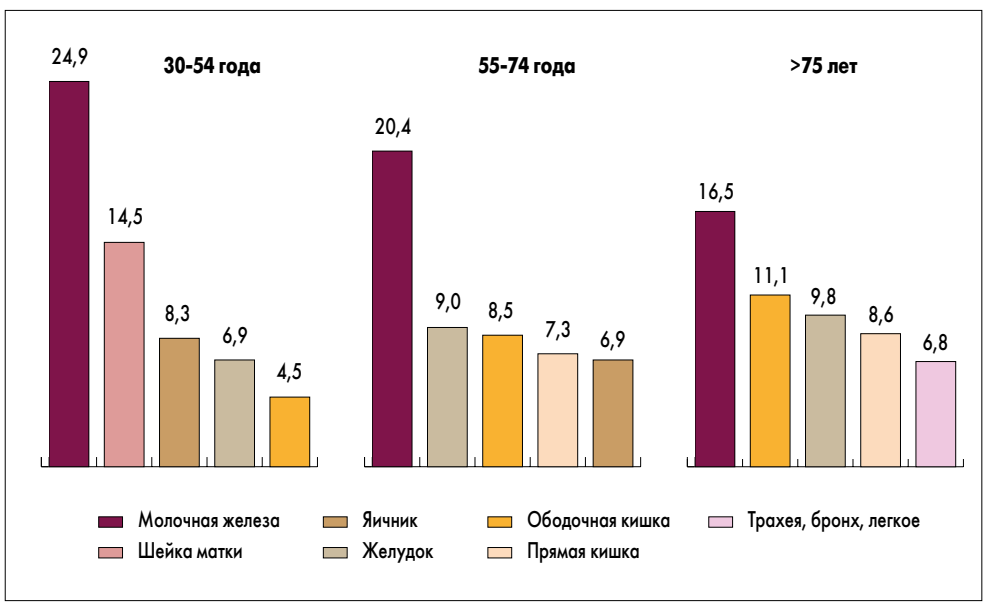


Рис. 1. Удельный вес 5 основных нозологических форм злокачественных новообразований в возрастной структуре смертности женщин Украины, % (данные Национального канцер-регистра Украины, 2012 г.)

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациенток с РМЖМ проводится по тем же принципам, что и у старших женщин, и включает радикальную мастэктомию (РМЭ) либо органосохраняющую операцию (ОСО). Хотя имеются данные о более высокой частоте рецидивов и более агрессивном фенотипе опухолей у пациенток молодого возраста, разницы в выживаемости у пациенток после РМЭ и ОСО не выявлено, также как и в случае выполнения дополнительной профилактической контрлатеральной мастэктомии при отсутствии повышенного мутационного риска [7, 8].

Показания к биопсии сторожевого лимфатического узла при РМЖМ не отличаются от таковых для остальных возрастных категорий. На сегодня нет данных, свидетельствующих о худшем исходе заболевания у молодых пациенток, подвергшихся биопсии сторожевого лимфатического узла.

Таким образом, молодой возраст не является противопоказанием к ОСО. Однако исследователи из США в последнее время отмечают увеличение числа выполняемых РМЭ, что связано с уверенностью врачей и пациенток в возможности таким образом улучшить исход заболевания и с совершенствованием техники реконструкции молочных желез [9].

Лучевая терапия

Лучевая терапия, проводимая после ОСО, снижает риск рецидива и улучшает выживаемость. Ее назначение обосновано более высоким абсолютным риском локального рецидива у молодых женщин, в связи с чем и польза от адъювантного облучения при РМЖМ выше.

При РМЖМ ранних стадий особенно важным является решение вопроса об объеме лечения. Ускоренное частичное облучение молочной железы (accelerated partial breast irradiation, APBI) не является опцией выбора для пациенток молодого возраста. Хотя результаты исследования NSABP B-39, в котором сравнивали эффективность частичного облучения и облучения всей молочной железы, еще анализируются, в критериях отбора для APBI во всех ведущих руководствах указывается возраст 45-60 лет. Они основаны на опубликованных данных по применению APBI у пациенток старше 50 лет, повышенном риске мультицентричных и мультифокальных опухолей у молодых женщин, и установленном повышенном риске рецидива у пациенток молодого

возраста, подвергшихся обучению всей молочной железы. Между тем, в исследование NSABP B-39 включали пациенток в возрасте от 18 лет; окончательный анализ исходов болезни у них, вероятно, внесет ясность в этот вопрос.

Другим дискутабельным вопросом является целесообразность использования boost-методики и гипофракционирования. В исследовании European Organization for Research and Treatment of Cancer установлено, что применение boost-методики уменьшает 20-летнюю кумулятивную частоту ипсилатерального рецидива с 16,4 до 12% (относительный риск – ОР – 0,65; P<0,0001). Польза от такого облучения более выражена у молодых женщин. Уменьшение абсолютного риска составляло 4,4% во всей когорте и 11,6% у пациенток моложе 40 лет. Гипофракционирование на всю железу для отдельных категорий пациенток оказалось столь же эффективным, как и традиционные методики. Тем не менее, большая часть этих данных получена у больных старше 50 лет. Поэтому большинство профессиональных руководств рекомендуют для молодых женщин лучевую терапию на область всей молочной железы стандартным фракционировнием.

В рандомизированных исследованиях при местнораспространенном РМЖ выявлена эффективность послеоперационной лучевой терапии в отношении частоты рецидивов и выживаемости у пациенток с опухолями >5 см, инвазией кожи и грудной стенки, поражением лимфатических узлов [10]. Ретроспективный анализ 107 случаев РМЖ II и III стадий у пациенток моложе 35 лет, получавших лучевую терапию после мастэктомии, выявил улучшение 5-летних результатов локального контроля и общей выживаемости по сравнению с не получавшими облучения [11]. Поскольку молодой возраст и/или пременопаузальный статус являются факторами риска локорегионарного рецидива, именно молодые пациентки без поражения лимфатических узлов могут получить наибольшую пользу от послеоперационной лучевой терапии, если они имеют дополнительные факторы риска. Учитывая молодой возраст и ожидаемую высокую выживаемость, особое внимание во время планирования и проведения лучевой терапии следует обращать на минимизацию облучения соседних органов для снижения риска возникновения отдаленных побочных эффектов лучевой терапии и вторичных опухолей.

Химиотерапия

Подходы к выбору программ химиотерапии (ХТ) для всех пациенток с ранним РМЖ одинаковы независимо от их возраста. В целом у большинства пациенток с РМЖ высокого риска используют комбинированные схемы, включающие антрациклины и таксаны. В метаанализе Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) определено влияние адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) на исход заболевания у молодых женщин по сравнению со старшими. Использование антрациклинсодержащих комбинаций способствовало большему снижению ежегодной смертности от РМЖ в группе женщин моложе 50 лет по сравнению с группой 50-69-летних (на 38 против 20%). Улучшение 5-летних результатов лечения при использовании ПХТ было приблизительно в 2 раза значительнее при гормононегативном раке по сравнению с гормонопозитивным, но 15-летние результаты меньше зависели от гормонального статуса опухоли, вероятно, из-за различий в сроках рецидивов при HR-негативном и HR-позитивном РМЖ.

Анти-HER2+ терапия

Пациентки с РМЖМ должны получать анти-HER2+ препараты (трастузумаб, пертузумаб и др.) в (нео)адъювантном режиме на общих основаниях с учетом их эффективности в отношении безрецидивной и общей выживаемости.

Эндокринная терапия

Первое упоминание о эндокринной терапии (ЭТ) при РМЖ относится к 1896 г., когда в журнале The Lancet появилась статья «К лечению иноперабильных случав карциномы молочной железы: предложения нового лечебного метода с иллюстративными случаями». В ней хирург Эдинбургского опухолевого госпиталя Джордж Томас Битсон описал историю 33-летней женщины, обратившейся после удаления злокачественной опухоли молочной железы с рецидивом заболевания и диссеминацией по коже грудной клетки. Рецидивная опухоль была запущенной, и хирургическое вмешательство представлялось невозможным. Однако автор 15 июня 1895 г. прооперировал пациентку, удалив ей фаллопиевы трубы и яичники (операцию он назвал «оофорэктомия»). Через 8 месяцев результаты исследований показали, что проявления опухоли исчезли. В последующих публикациях сообщалось, что пациентка прожила 4 года после вмешательства. У двух других пациенток, прооперированных подобным образом, наблюдалось улучшение.

Таким образом, овариэктомия стала первым практически примененным методом ЭТ. Методы достижения выключения функции яичников со временем менялись; в настоящее время для обозначения хирургической или лучевой кастрации используют термин «овариальная абляция», а понятие «овариальная супрессия» соответствует фармакологической кастрации.

Следующий этап аблятивной ЭТ начался в 1971 г. с установлением исследовательскими группами Р. Гиймена и Э. Шалли химической структуры гипоталамического рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Исследователям понадобились 165 тыс. гипоталамусов свиней, чтобы выделить химическую субстанцию в количестве, достаточном для определения ее формулы (800 мкг).

В 1971 г. Э. Шалли хотел синтезировать антагонисты рилизинг-фактора гонадотропного гормона (GnRH, ГнРГ), однако эти попытки потерпели неудачу. С этого момента усилия ученых были сконцентрированы на разработке пептидных молекул с более высокой биологической активностью. Целью этих исследовательских программ было получение потенциальных ГнРГ-агонистов для стимуляции функции гонад при лечении бесплодия.

С 1972 по 1979 г. группа Э. Шалли синтезировала более 300 аналогов ГнРГ, в том числе перспективные биодоступные и «долгоживущие» препараты с активностью в 100-200 раз более высокой, чем нативный пептид. Однако опыты у самцов крыс установили вместо ожидаемой стимуляции функции гонад парадоксальную реакцию – некоторое уменьшение массы предстательной железы и семенных пузырьков, хотя и менее выраженное, чем при хирургической кастрации. Такой эффект был результатом снижения стероидогенеза в яичках под влиянием высокого уровня лютеинизирующего гормона, индуцированного ГнРГ-агонистами. Еще более неожиданным оказалось то, что наибольший ингибирующий эффект ГнРГ-агонистов на андрогеногенез наблюдался именно у человека (по сравнению с крысами и приматами).

Разработка безопасного и высокоэффективного способа медикаментозной кастрации, имеющего незначительные побочные эффекты (в сравнении с эстрогенами и андрогенами), способствовала в 1980-е гг. возобновлению интереса к гормонотерапии рака предстательной и молочной желез, появлению большого количества клинических исследований. Был синтезирован целый ряд коммерчески перспективных ГнРГ-агонистов с приблизительно одинаковыми характеристиками. С существенными трудностями столкнулись фармакологи при разработке лекарственных форм ГнРГ-агонистов, доз, путей их введения, что в первую очередь было связано с коротким временем полувыведения препаратов. Успешно пройдя путь от ежедневного интраназального введения до ежемесячной подкожной инъекции, к 1990-м гг. эта группа средств для конкурентной ЭТ заняла одно из ведущих мест в медикаментозном лечении гормонозависимого РМЖ [12].

ЭТ при метастатическом РМЖМ

Согласно одному из наиболее авторитетных руководств – IV международному консенсусному руководству по распространенному раку молочной железы Европейской школы онкологии и Европейского общества медицинской онкологии, – пациенткам в период пременопаузы с метастическим рецепторпозитивным РМЖ следует назначать овариальную абляцию/супрессию в комбинации с другими средствами ЭТ. При достижении искусственной менопаузы дальнейшая тактика ведения соответствует таковой у женщин в постменопаузе [14]. При этом предпочтительным вариантом является комбинация овариальной супресии и тамоксифена или ингибиторов ароматазы. Тамоксифен также можно использовать в монорежиме, хотя существуют данные о его большей эффективности в сочетании с овариальной супрессией.

Все клинически важные исследования по ЭТ метастатического РМЖ последних лет охватывали только пациенток в постменопаузе или тех, которые становились таковыми при включении в исследование. В настоящее время не существует клинически значимых исследований по лечению РМЖ у пациенток, остающихся в пременопаузе. Это, а также наличие доказательств эффективности овариальной супрессии/абляции в лечении пременопаузального РМЖ, стали основаниями для таких рекомендаций.

Особо оговаривается, что в лечении распространенного РМЖ предпочтение отдается применению ЭТ, даже при наличии висцеральных метастазов. ХТ рекомендуется в качестве резерва для случаев быстропрогрессирующего заболевания (т.е. при наличии висцерального криза – состояния, сопровождающегося серьезным нарушением функции внутреннего органа(ов), а не просто при висцеральных метастазах) или доказанной резистентности к ЭТ. Аналогичных подходов придерживаются эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Национальной онкологической сети США (NCCN) [14, 15].

Вторым важным фактором для выбора метода паллиативной терапии является характер и длительность предшествующей ЭТ. Пациенткам в период пременопаузы, у которых развился метастатический РМЖ во время адъювантного лечения тамоксифеном или в течение 1 года после его окончания, следует назначать овариальную супрессию ингибиторами ароматазы (ИА).

Следует подчеркнуть, что женщинам в период пременопаузы ИА в монорежиме не назначают, даже при наличии у них аменореи, индуцированной химиотерапией. Такая аменорея может быть неполной и нестойкой (особенно у пациенток молодого возраста), ИА вследствие снижения концентрации эстрогенов могут активировать путем обратной связи гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и вызвать повышение гонадной продукции эстрогенов. В таких случаях (а особенно в случаях появления прорывных маточных кровотечений) рекомендуется мониторинг овариальной функции измерением сывороточной концентрации фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, показателей овариального резерва. Подробно методология такого мониторинга изложена в наших предыдущих публикациях.

Адъювантная ЭТ

Согласно данным метаанализа EBCTCG, 5-летнее применение тамоксифена в адъювантном режиме снижает частоту рецидивов на 50% и погодичную смертность от РМЖ на треть у пациенток с гормонопозитивным раком. В исследованиях ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) и aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?) продемонстрировано снижение частоты рецидивов и улучшение выживаемости при 10-летнем адъювантном применении тамоксифена. На основании результатов этих исследований в клиническом руководстве ASCO рекомендован тамоксифен в течение 10 лет у пациенток с гормонопозитивным РМЖ I-III стадии. Это относится и к РМЖМ, прогноз при котором хуже.

Женщины, у которых развилась индуцированная химиотерапией аменорея (ИХА), имеют лучший прогноз, чем пациентки, у которых сохранился менструальный цикл. Исследование NASBP B-30 trial (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol) проводилось с целью оценить эффективность 3 разных режимов адъювантной ХТ, содержавших доксорубицин, циклофосфамид и доцетаксел. Вторичной целью исследования было установить наличие корреляции между ИХА и выживаемостью у пациенток в период пременопаузы. Общая выживаемость значимо улучшалась у женщин с ИХА не менее 6 месяцев, независимо от вида ХТ, и, что было неожиданностью, – от гормонального статуса. Эти данные доказывают, что терапевтический эффект ХТ, во всяком случае, какая-то его часть, реализуется благодаря овариальной супресии. Тем не менее, как указывалось выше, у пациенток молодого возраста ХТ сама по себе не может быть надежным методом угнетения функции яичников.

Эффективная супрессия функции яичников стала возможна благодаря появлению синтетических аналогов ГнРГ, у которых в отличие от нативных декапептидов заменены аминокислоты в 6-м и 10-м положениях, что позволило снизить скорость ферментативного расщепления и повысить сродство к соответствующим рецепторам гипофиза.

Продолжение на стр. 30.

А.С. Зотов, к. мед. н., доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Рак молочной железы у молодых женщин

Продолжение. Начало на стр. 28.

Наибольшую распространенность приобрели депонированные формы – суспензия и капсулы. Активное действующее вещество в них заключено в биодеградирующую микросферу, обеспечивающую его постепенное поступление в организм. Постепенность выделения действующего вещества обусловливает необходимую продолжительность действия препарата. Преимуществом депонированной формы для внутримышечного или подкожного введения является абсолютно одинаковая интенсивность деградации микросфер в мышцах у всех пациентов, что позволяет говорить о стабильности концентрации действующего вещества в сыворотке крови.

Успешное использование овариальной супрессии (ОС) в лечении распространенного/метастатического РМЖ стало основанием для применения фармакологической кастрации в адъювантном лечении раннего РМЖ.

Анализ результатов 12 исследований, в которых участвовали 3500 пациенток, проведенный авторитетной EBCTCG, показал существенное улучшение 15-летней выживаемости (52 vs 46%; p=0,001) у женщин младше 50 лет, получавших овариальную абляцию, в сравнении с ее отсутствием. Это единственный результат EBCTCG, который оказался «недолговечным» [16]. В клиническом практическом руководстве ESMO по диагностике, лечению и наблюдению первичного РМЖ, изданном в 2011 г., было определено, что применение аналогов ГнРГ вызывает супрессию яичников, достаточную для терапевтического эффекта, такую же, как и овариоэктомия. Авторы руководства указывали, что аналоги ГнРГ следует назначать не менее чем на 2 года, хотя оптимальная длительность лечения не установлена. Комбинация ГнРГ и ИА у пациенток в период пременопаузы не показана вне рамок клинических исследований; наилучшие варианты использования ГнРГ (совместно или последовательно с ХТ) неизвестны. Сходное мнение по этому вопросу имели и эксперты ASCO.

Однако в 2011 г. в официальном журнале ASCO – Journal of Clinical Oncology – появилась публикация, после которой отношение к овариальной абляции (ОА) изменилось [17]. Фактической основой публикации явился отчет группы канадских онкологов в рамках исследовательской инициативы нескольких онкологических организаций (Program in Evidence-based Care, Cancer Care Ontario, Breast Cancer Disease Site Group). Три группы экспертов провели масштабное изучение опубликованных данных для оценки результатов использования ГнРГ в лечении РМЖ. Были проанализированы около 50 авторитетных публикаций, отобранных из более чем 700 реферированных в базах данных MEDLINE (с 1966 до 2009 гг.), EMBASE (1980-2009), библиотеки Кокрановского сообщества (до 2009 г.), материалы ряда американских и канадских профессиональных онкологических организаций [18].

Исследование должно было ответить на 2 вопроса.

1. Каким образом может ОА (ОС) в качестве системной терапии в адъювантном режиме улучшать клинически значимые исходы (безрецидивный период, общую выживаемость, качество жизни, токсичность) в сравнении и/или дополнении к другим видам системной терапии, особенно ХТ и тамоксифеном?

Для получения ответа были изучены всевозможные комбинации этих видов лечения: ОА в сравнении с отсутствием адъювантного лечения; ОА + ХТ против только ХТ и другие, в целом – 9 различных вариантов адъювантной терапии, результаты оценки применения которых были опубликованы. Выводы: рутинное добавление ОА к системной ПХТ, тамоксифену или их сочетанию не рекомендуется.

ОА самостоятельно не рекомендуется как альтернатива любой другой форме системной терапии, кроме специфических случаев, когда пациентки, которым такая системная терапия показана, не могут ее получать по каким-либо причинам (например, из-за непереносимости или желания получать альтернативные варианты системной терапии).

В исследованиях показано, что ОА в адъювантном режиме по эффективности сопоставима с программами CMF и $FE_{50}C$. Побочные эффекты ОА/ОС нередко переносятся пациентками хуже, чем относительно нетоксичная программа CMF. Однако у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию, применение ОС может быть предпочтительней (обратимость супрессивного эффекта и отсутствие токсического воздействия на пул яйцеклеток в сравнении с ХТ).

2. Какой способ абляции или супресии овариальной функции является лучшим: хирургическая овариэктомия, облучение яичников или фармакологическая супрессия?

Результаты метаанализа свидетельствуют, что метод ОС не влияет на сроки наступления рецидива и смертность. Таким образом, при выборе метода ОА/ОС следует учитывать иные факторы, включая пожелания пациентки и стоимость лечения.

Американская коллегия акушеров и гинекологов, оценивая показания к сальпингоовариэктомии, указывает на ее целесообразность у больных РМЖ с высоким риском рака яичника. В первую очередь, это пациентки с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*, риск развития рака яичников у которых составляет 20-50%, а билатерального РМЖ – 40-60% [19].

В связи с нерешенными вопросами значения ОА/ОС в адъювантной терапии РМЖ International Breast Cancer Study Group (IBCSG) в 2003 году инициировала 3 многоцентровых рандомизированных исследования по оценке эффективности ОС, ХТ и ИА в адъювантном режиме в пременопаузе на ранних стадиях. Одно из них – PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial) – было остановлено из-за низкого набора пациенток.

Исследования SOFT (Suppresion of Ovarian Function Trial) и TEXT (Tamoxifen and Exemestan Trial) – это рандомизированные клинические исследования III фазы. С ноября 2003 по апрель 2011 года в них были включены соответственно 2672 и 3066 женщин в пременопаузе с ранним ГР+ РМЖ; суммарно 4690 пациенток были рандомизированы. Для подавления функции яичников использовали ежемесячные инъекции трипторелина в течение 5 лет (наиболее распространенный выбор), хирургическую или лучевую абляцию. В обоих исследованиях около 55% включенных пациенток получали адъювантную ХТ, которая назначалась и проводилась до рандомизации в соответствии с общепринятыми клинико-морфологическими факторами риска. Дизайн исследований представлен на рис. 2.

В 2017 г. на конференции в Сан-Антонио были сообщены последние результаты исследования SOFT. Безрецидивная 8-летняя выживаемость в группе пациенток до 35 лет, получавших тамоксифен, составила 78,9%; тамоксифен + ОС – 83,2%; экземестан + ОС – 85,9% [20]. Сочетание ОС и тамоксифена по сравнению с монотерапией тамоксифеном продемонстрировало улучшение безрецидивной выживаемости – первичной конечной точки исследования (p=0,009) – и общей выживаемости (ОР 0,59; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,42-0,84). Между тем, сочетание экземестана и ОС значимо не улучшало общую выживаемость по сравнению с тамоксифеном (ОР 0,79; 95% ДИ 0,57-1,09).

Частота развития отдаленных метастазов является важной конечной точкой исследований, в которых изучают адъювантные режимы лечения РМЖ, а также предиктор общей выживаемости. Однако в исследовании SOFT обнаружено расхождение между частотой отдаленных метастазов и общей выживаемостью в группе экземестана + ОС по сравнению с группой тамоксифена + ОС. В ходе 8-летнего наблюдения обнаружено, что хотя число отдаленных метастазов было меньше при использовании экземестана + ОС, чем тамоксифена + ОС, но большее количество смертей от РМЖ было отмечено в 1-й группе. Это заставляет с осторожностью рассматривать отдаленные метастазы в качестве прогностического фактора. Наоборот, применение тамоксифена + ОС имело большее влияние на общую выживаемость, чем на развитие отдаленных метастазов. Подобного рода расхождения нечасто наблюдаются при использовании тамоксифена (например, в метаанализе EBCTCG), хотя и встречались при адъювантной ХТ, например, капецитабином [21]. Такие противоречивые результаты в отношении частоты отдаленного метастазирования и общей выживаемости в двух группах пациенток в исследовании SOFT являются неожиданными, и факторы, их вызывающие, пока не установлены. Очевидно, объяснение следует искать в факторах, влияющих на смертность от РМЖ, поскольку только 9 из 225 смертей участниц исследования были вызваны другими причинами. Высказываются гипотезы, что прерывистая супрессия эстрогенами, а также увеличение андрогенных прекурсоров под воздействием ИА может приводить к появлению более агрессивных рецидивных опухолей [22]. В фрагменте исследования SOFT (SOFT Estrogen Substudy) изучалась полнота и длительность супрессии овариальной функции. У 116 пациенток определяли содержание гормонов репродуктивной панели высокочувствительным и специфичным методом. В качестве целевого уровня была принята средняя концентрация эстрадиола у женщин в постменопаузе, получавших ИА. Хотя и было зарегистрировано существенное снижение концентрации гормонов, уровень эстрадиола выше порогового значения 2,72 пг/мл имели 17-25% пациенток при каждом измерении в течение 12 месяцев. Клиническое значение этих данных пока не установлено, но потенциально они могут быть свидетельством снижения эффекта ИА, если учесть, что их клиническая эффективность в пременопаузе зависит от полноты эстрогеновой супрессии.

В итоге первичный анализ данных исследования SOFT свидетельствует, что добавление ОС к тамоксифену по сравнению с монотерапией тамоксифеном значимо улучшает безрецидивную выживаемость (первичная конечная точка исследования), так же как и общую выживаемость (вторичная конечная точка). В то же время сочетание экземестана с ОС не улучшало общую выживаемость по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Показано также, что не все пациентки достигают адекватной ОС, применяя существующие фармакологические средства. Эффект лечения наиболее выражен у пациенток, получавших адъювантную ХТ.

В 2018 г. на ежегодном съезде ASCO, состоявшемся в Чикаго, были обнародованы данные объединенного анализа 4096 пациенток, участвовавших в исследованиях SOFT/TEXT. Степень различий между изученными режимами ЭТ значительно зависела от исходного риска развития рецидива. При разделении на группы в зависимости от исходного риска отдаленного рецидива учитывали возраст (с интервалом 5 лет), количество пораженных регионарных лимфатических узлов (0; 1-3; ≥4), размер первичной опухоли (≤2 см; >2 см), экспрессию рецепторов эстрогенов, получение адъювантной ХТ. У больных с высоким риском применение экземестана на фоне ОС по сравнению с тамоксифеном + ОС или тамоксифеном в монотерапии увеличивало 8-летнюю выживаемость без отдаленных рецидивов на 10-15%. У пациенток промежуточного риска, большинство из которых получали адъювантную ХТ, различия составили 4-5%. У больных с низким риском рецидива потенциальный эффект добавления ОС по сравнению с монотерапией может быть минимальным, так как даже в группе монотерапии тамоксифеном 8-летняя выживаемость без отдаленных рецидивов превысила 97% [23].

В обнародованном на форуме ASCO-2018 рандомизированном клиническом исследовании III фазы ASTRRA оценена роль добавления ОС к адъювантной терапии тамоксифеном у молодых женщин с ГР+ РМЖ и индуцированной адъювантной ХТ пременопаузой или восстановленной менструальной функцией. В отличие от предыдущих исследований SOFT и TEXT, в программу ASTRRA включали только пациенток после адъювантной ХТ (т.е. с высоким риском рецидива); 1293 пациентки были рандомизированы, 1282 получали лечение по протоколу. Тамоксифен назначали на 5 лет, в экспериментальной группе добавляли ОС в течение первых 2 лет терапии (это более короткая продолжительность ОС по сравнению с исследованиями SOFT и TEXT, в которых ОС проводилась в течение всех 5 лет лечения). При медиане наблюдения 63 месяца 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,1% в группе тамоксифена + ОС и 87,5% в группе монотерапии тамоксифеном (ОР 0,686; 95% ДИ 0,483-0,972; p=0,029); 5-летняя общая

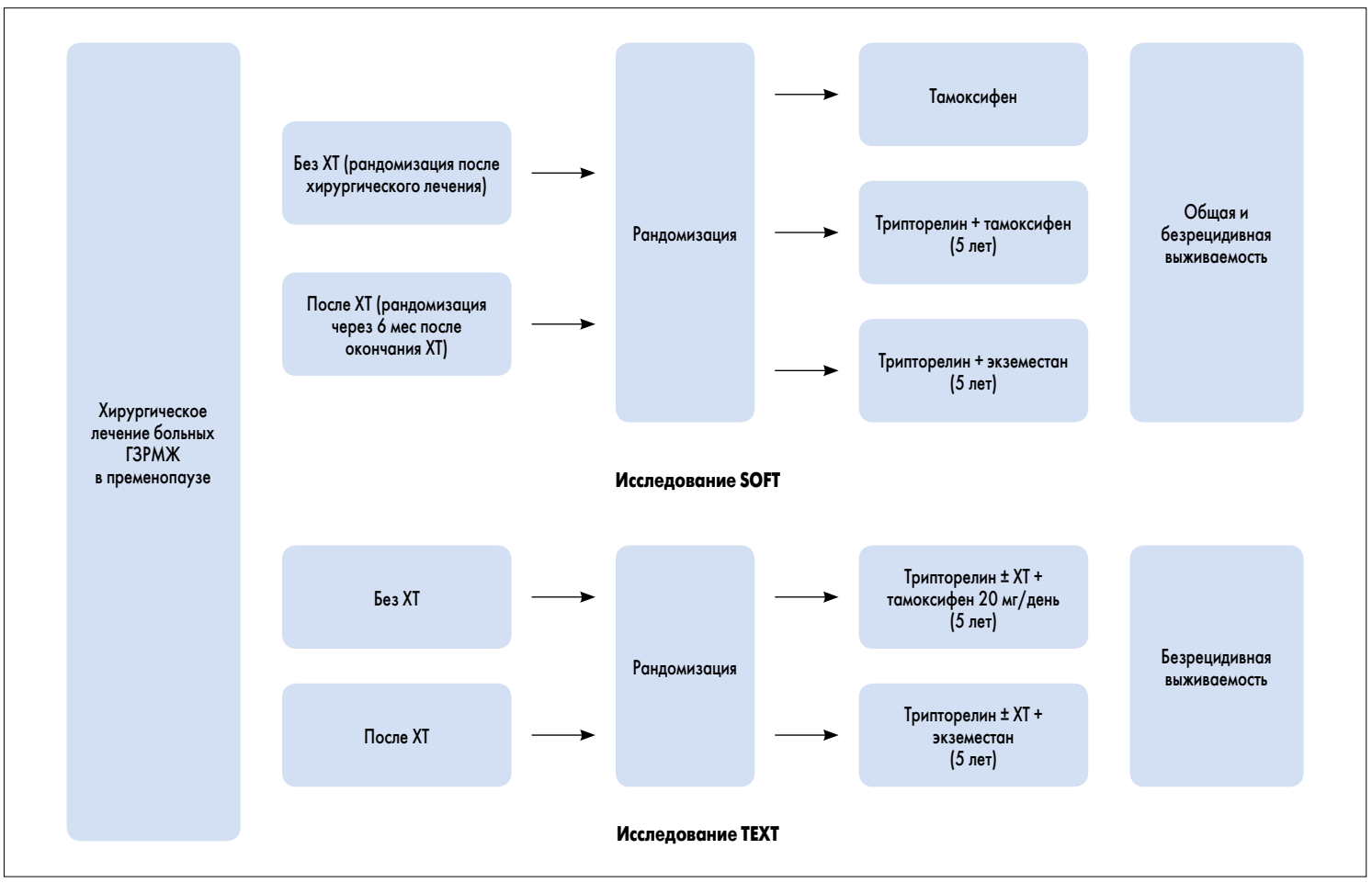


Рис. 2. Дизайн исследований SOFT и TEXT

выживаемость составила 99,4% в группе тамоксифена + ОС и 97,8% в группе монотерапии тамоксифеном (ОР 0,310; 95% ДИ 0,102-0,941; p=0,029). Исследователи пришли к выводу, что добавление ОС к тамоксифену достоверно увеличивает 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость [21].

Использование ГнРГ предотвращает развитие индуцированной ХТ овариальной недостаточности (данные исследований POEMS и TEXT).

Важным вопросом является последовательность использования ОС в адъювантном режиме: одновременно с ХТ или после ее окончания. На IV конференции по РМЖМ, состоявшейся в 2018 г., были доложены результаты лечения при РМЖМ в рамках этих двух режимов, оказавшиеся идентичными. Практическое значение этих данных для молодых женщин сложно переоценить, учитывая роль аналогов ГнРГ в достижении ОС с целью предотвращения токсического действия ХТ на овариальный резерв и профилактики нарушения фертильности.

В 2018 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment), оценивавшего адъювантную ХТ и ЭТ по сравнению с одной ЭТ у пациенток с гормонозависимым HER2-негативным РМЖ без метастазов в лимфатических узлах (N0) и промежуточным прогнозом по данным анализа 21 гена (тест OncoType Dx). Из 10 273 женщин, включенных в исследование, к его концу под наблюдением находились 9719 пациенток, среди которых 6711 (69%) имели промежуточные результаты OncoType Dx (от 11 до 25) и были случайным образом распределены на 2 указанные выше группы.

Результаты показали, что эффективность ЭТ нисколько не уступает таковой комбинированного лечения. В течение 9 лет в обеих группах больных наблюдались примерно одинаковые показатели:

- выживаемости без прогрессирования (83,3% в группе ЭТ и 84,3% в группе ХТ + ЭТ);
- отсутствия локорегионарного рецидивирования (92,2 против 92,9%);
- отдаленного метастазирования (94,5 против 95,0%).

Удалось выделить когорту больных, которым, скорее всего, нужна профилактическая ХТ. Это женщины моложе 50 лет с риском развития рецидива 16-25 баллов по данным OncoType Dx (p=0,004). Если сумма баллов составляла 16-20, риск отдаленного рецидива у таких пациенток при проведении ХТ был ниже на 2%, если 21-25 баллов – ниже на 7% [25].

Один из авторов исследования, J.A. Sparano, представляя его результаты на ежегодной конференции ASCO в 2018 г., заключил, что около 70% женщин с гормонозависимым HER2-негативным РМЖ без метастазов в лимфатических узлах могут избежать адъювантной ХТ, ограничившись только ЭТ.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что область применения ОА/ОС в качестве адъювантной терапии больных в пременопаузе с гормоночувствительным РМЖ ограничивается следующими клиническими ситуациями:

1) пациентке показана адъювантная ПХТ, но по ряду причин она не может быть проведена (индивидуальная непереносимость отдельных препаратов, нежелание пациентки);

2) желание пациентки сохранить репродуктивную функцию и избежать токсического воздействия ХТ на яичники независимо от рецепторного статуса опухоли (т.е. включая и гормононегативные варианты; вне протоколов донации и криоконсервации яйцеклеток);

3) наличие высокого риска развития рака яичника, прежде всего, мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, у пациентки-кандидатки на хирургическую овариэктомию;

4) высокий риск рецидива опухоли: возраст моложе 35 лет, пременопаузальный статус после ХТ и прочие факторы риска.

К таким факторам эксперты Сент-Галленского консенсуса в 2015 г. добавили также поражение 4 и более лимфатических узлов, низкую степень дифференциации опухоли (G3), повышенный риск рецидива по данным мультигенного анализа [26]. Эта позиция была подтверждена и на Сент-Галленском консенсусе 2017 г. Необходимо отметить, что она поддерживается не всеми онкологами, например, 14 немецких специалистов по РМЖ – членов Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO; из них трое – участники Сент-Галленской панели) указывают на отсутствие доказательной базы для такого рода рекомендаций [27].

Во всех остальных случаях проведение ОА/ОС не влияет на результаты лечения (но повышает его стоимость и привносит новые побочные эффекты, ухудшающие качество жизни), и, следовательно, не рекомендуется. Указанные данные нашли отражение в рекомендациях ESMO по лечению первичного РМЖ, опубликованных в 2015 г. [28].

Таким образом, четкое определение показаний к ОА/ОС позволяет оптимизировать лечение, избежать неоправданных побочных эффектов и финансовых затрат.

Неоадъювантная ЭТ

Неоадъювантная ЭТ не является на сегодняшний день общепринятым стандартом лечения. Только некоторые руководства рассматривают ее как опцию у пожилых пациенток с сопутствующей патологией.

Потенциальная польза от неоадъювантной ЭТ обусловлена следующими факторами:

- люминальный РМЖ менее чувствителен к ХТ. По имеющимся на сегодня данным клинических исследований, эффективность неоадъювантной ЭТ не меньше, чем ХТ;
- ЭТ характеризуется лучшей переносимостью, меньшей токсичностью и не требует госпитализации. Это обусловливает и меньшую стоимость курса лечения;
- ЭТ считается методом выбора при лечении гормоночувствительного распространенного РМЖ (кроме случаев наличия висцерального криза).

В небольшом по объему исследовании STAGE, проведенном в Японии, у пациенток в пременопаузе показана эффективность в неоадъювантном режиме гозерелина в сочетании с анастрозолом и тамоксифеном (с уровнем ответа на лечение 70,4 и 50,5% соответственно). В настоящее время продолжаются исследования сочетания ОС, ИА, таргетной терапии и блокаторов контрольных точек [29].

Длительность неоадъювантной ЭТ должна составлять не менее 4-6 месяцев, пролонгированной неоадъювантной ЭТ – до достижения максимального ответа или размера опухоли, позволяющего выполнить ОСО. Неизвестна польза от пролонгации неоадъювантной ЭТ более 12 месяцев, теоретически существует риск развития резистентности. В исследованиях частота прогрессирования заболевания на фоне неоадъювантной ЭТ была невелика – 0,8-12,0%.

Прогноз

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты диагностики у женщин в возрасте 25-39 лет метастатического РМЖ (с 1,53 до 2,90 на 100 тыс. населения в 1976 и 2009 гг. соответственно). Это увеличение особенно актуально, поскольку молодой возраст является независимым неблагоприятным фактором плохого прогноза РМЖ [30].

Клинический исход ухудшается у очень молодых женщин в возрасте до 35 лет, причем риск смерти повышается с каждым уменьшением возраста на 1 год [31]. Также очевидно, что влияние возраста на исход заболевания изменяется в зависимости от подтипа РМЖ. В исследовании Sheridan и соавт. (2014) показано, что при HR-позитивном подтипе пациентки молодого возраста имели худший прогноз, чем старшие [32]. Это также было подтверждено в исследовании Azim и соавт. (2012), в котором была зафиксирована низкая безрецидивная выживаемость у молодых пациенток при HR-позитивном/HER2-негативном подтипах [3].

Выводы

РМЖМ имеет ряд особенностей. К ним относятся:

- большая частота неблагоприятных молекулярных вариантов, более высокая стадия к моменту диагностики, и, соответственно, худший исход по сравнению с пациентками старших возрастных групп;
- частота мутаций *BRCA1* и *BRCA2* (иногда и *TP53*) при РМЖМ выше. Различие в факторах риска и генных сигнатурах при РМЖМ позволяет выделить его в отдельную группу. Лучевая, прежде всего маммографическая, диагностика РМЖМ затруднена;
- подходы к лечению РМЖМ соответствуют таковым у пациенток других возрастных групп. В III международном консенсусе ESO-ESMO по РМЖМ (ВСУ3) указано, что стратегии лечения как раннего, так и распространенного РМЖМ должны основываться на тех же критериях, что и у старших пациенток (характеристики: HR, HER2/neu, стадия заболевания и индекс пролиферации, сопутствующие заболевания и предпочтения пациентки). Многие молодые женщины могут подвергаться «перелечиванию» исключительно по возрастным соображениям;
- особое внимание при планировании лечения РМЖ у молодых женщин должно уделяться сохранению фертильности;
- аблятивная ЭТ и ОС могут приводить к уменьшению минеральной плотности костей, и с целью профилактики остеопороза и предотвращения продолжения болезни возможно применение бисфосфонатов в адъювантном режиме;
- пациентки молодого возраста имеют высокий риск психологического дистресса и требуют психологической помощи.

Список литературы находится в редакции.

І.П. Мазур, д. мед. н., професор кафедри стоматології, президент ГО «Асоціація стоматологів України», **А.В. Ананьєва,** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Аналіз захворюваності в Україні на злоякісні новоутворення губ і ротової порожнини

Онкологічні захворювання є другою з основних причин смертності в усьому світі. Більшість із них – близько 70% – реєструють у країнах з низьким та середнім рівнем економічного розвитку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2018 р. 9,6 млн осіб померли від раку, це майже кожна шоста людина у світі. Захворюваність на злоякісні новоутворення залежить від соціально-економічних умов, проведення національних заходів із профілактики, ранньої діагностики та відповідного спеціалізованого лікування. Цей показник варіює та становить 0,8-1 випадок раку губи на 100 тис. населення і 4 випадки захворювання ротової порожнини на 100 тис. населення. Зазначені новоутворення переважають у чоловіків старших вікових груп.

І.П. Мазур

Важливу роль у наданні допомоги онкологічним хворим відіграє своєчасна діагностика та негайний початок лікування, адже через запізнілу діагностику раку залишається велика частка хворих, які помирають протягом 1 року після встановлення діагнозу. За результатами досліджень, у значної частини пацієнтів рак виявляють у занедбаній стадії. Аналіз захворюваності у чоловіків і жінок в Україні є важливим кроком в організації та проведенні заходів, спрямованих на профілактику, раннє виявлення та зниження смертності від онкологічних захворювань.

Фактори ризику та передракові стани

Злоякісні новоутворення губи та ротової порожнини є захворюваннями мультифакторної етіології. Найчастіше – це результат системної довготривалої дії комплексу канцерогенів та різноманітних агресивних факторів, зокрема хронічної травми слизової оболонки ротової порожнини та губ як наслідок нелікованих зубів, нераціонального протезування. Окрім цього, важливу роль відіграє генетична схильність організму до виникнення злоякісних новоутворень, що в поєднанні з різноманітними онкочинниками значно підвищує ризик розвитку хвороби. Шкідливі звички, як-от куріння, зловживанням алкоголем в поєднані з порушенням раціону, вживанням продуктів харчування з високим умістом канцерогенів, низький рівень вживання фруктів та овочів в поєднанні з низькою фізичною активністю та високим індексом маси тіла, посилюють ризик розвитку онкологічних захворювань. До 25% випадків раку пов'язані такими інфекційними чинниками, як гепатит та інфікування вірусом папіломи людини (біологічні канцерогени). Фізичні канцерогени – ультрафіолетове та іонізуюче випромінювання, забруднення повітря – протягом десятиліть залишаються найпоширенішими та найнебезпечнішими.

Слід зазначити, що червона облямівка губ, ділянка губ та слизова оболонка ротової порожнини є частинами тіла людини, які легко оглянути, їх зміни можуть бути помітні не тільки лікарю, а й пацієнту.

За результатами аналізу стоматологічної допомоги у 2018 р. проведено плановий огляд лише 15,5% населення України, і кожен другий українець, оглянутий в порядку планової санації, потребував стоматологічної допомоги.

Для скринінгової клінічної діагностики в стоматології використовують класифікацію передракових станів, яку запропонували Є.В. Боровський, М.Ф. Данилевський та А.Л. Машкілейсон (1991).

І. Передракові ураження слизової оболонки ротової порожнини:

а) облігатні форми (з високою частотою переродження): хвороба Боуена;

б) факультативні форми (з низькою частотою переродження): лейкоплакія (верукозна); папіломатоз;

в) ерозивно-виразкова та гіперкератична форми червоного вовчака, а також червоний плоский лишай; післяпроменевий стоматит.

ІІ. Передракові ураження червоної облямівки губ:

а) облігатні форми: бородавчастий передрак; обмежений гіперкератоз; абразивний преканцерозний хейліт Манганотті;

б) факультативні форми: лейкоплакія; кератоакантома; шкірний ріг; папілома зі зроговінням; ерозивно-виразкова і гіперкератична форми червоного вовчака, а також червоного плоского лишаю; післяпроменевий хейліт.

Захворюваність на злоякісні новоутворення губи

У 2017 р. пухлини губи було діагностовано у 608 осіб. Захворюваність на злоякісні новоутворення губи становила 1,7 на 100 тис. населення. Серед обстежених пацієнтів – 422 (69%) особи чоловічої статі (2,5 на 100 тис. населення) та 186 (31%) осіб жіночої статі (1,0 на 100 тис. населення; дані Національного канцер-реєстру, 2017). Захворюваність на злоякісні новоутворення губи у світі (стандартизована за віком) істотно нижча та становить 0,8 на 100 тис. населення (1,6 у чоловіків та 0,3 у жінок*).

За результатами аналізу захворюваності у 2018 р. спостерігалося незначне зменшення кількості хворих зі злоякісними новоутвореннями губи – 1,4 на 100 тис. населення (2,1 у чоловіків і 0,9 у жінок).

За останнє десятиліття простежується тенденція до зниження захворюваності на злоякісні новоутворення губи серед жителів України. Так, з 2008 р. спостерігається зниження захворюваності на рак губи в середньому на 0,1 щороку: у 2008 р. цей показник становив 2,5 на 100 тис. населення, у 2017 – 1,7 (рис. 1).

Вікові зміни червоної облямівки губ зумовлюють збільшення захворюваності на злоякісні новоутворення: вірогідне збільшення захворюваності фіксують у віковій групі 60-64 роки (7,9 у чоловіків та 0,9 у жінок), у віковій групі 70-74 роки (14,5 у чоловіків та 3,8 у жінок) та найвищий показник у віковій групі 80-84 роки (18,0 у чоловіків та 8,6 у жінок).

Поширеність злоякісних новоутворень губи та ротової порожнини в Україні за останні 10 років також знизилася. Так, у 2008 р. вона становила 50,9 на 100 тис. населення, а в 2017 – 29,7 на 100 тис. (рис. 2).

Окрім цього, варто звернути увагу на проблему своєчасної діагностики онкологічної патології. Більшість пацієнтів з новоутвореннями червоної облямівки губ звертається за стоматологічною допомогою на ранніх стадіях захворювання. Так, за даними 2018 р., у 87,3% хворих було діагностовано I-II стадію раку губи. Серед пацієнтів з уперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення губи у 2018 р. частка осіб, яким було діагностовано III і IV стадію раку, становила 11,5%. Тобто, у кожного десятого українця, що звернувся з приводу новоутворення губи, було діагностовано III або IV стадію раку губи. Цей показник у регіонах відрізняється: найвищим є у Тернопільській (33,3% хворих), Рівненській (30,0%), Івано-Франківській (25,0%), Луганській (20,0%), Запорізькій (18,5%) областях (рис. 3).

Згідно з інформацією Національного канцер-реєстру за 2017-2018 рр., було встановлено 108 випадків смерті від злоякісних новоутворень губи. Серед померлих 91 чоловік і 17 жінок. Смертність у результаті злоякісних новоутворень губи у 2017 р. становила 0,3 на 100 тис. населення (0,5 серед чоловіків і 0,1 серед жінок). Ці показники значно вищі порівняно з такими у світі (стандартизовані за віком, 2017 р.), що становлять 0,1 на 100 тис. населення (0,3 у чоловіків та 0,0 у жінок). У 2018 р. смертність у результаті злоякісних новоутворень губи залишалася незмінною та становила 0,3

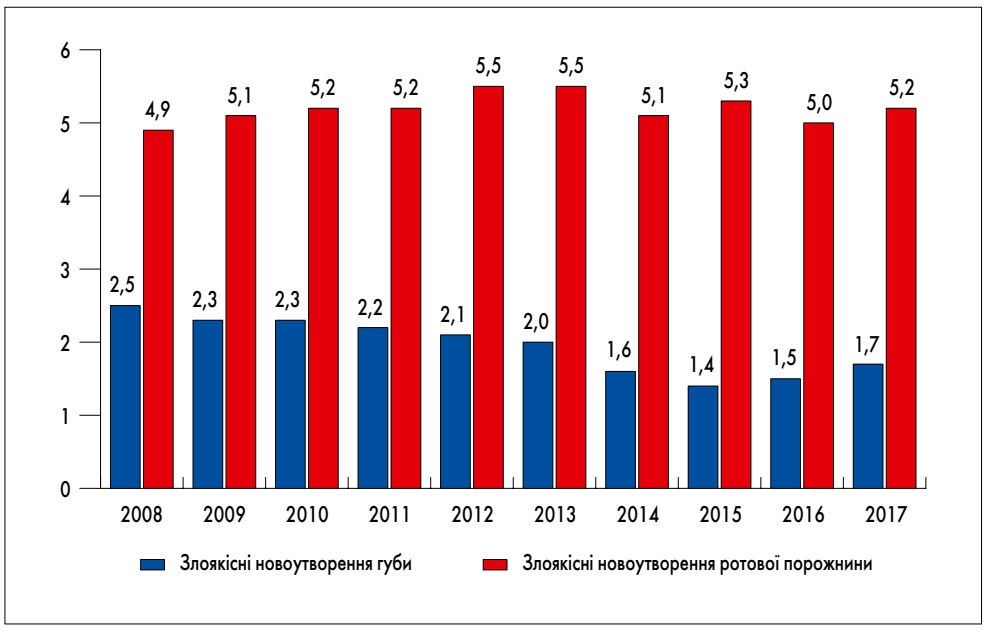


Рис. 1. Захворюваність на злоякісні новоутворення губи та ротової порожнини (на 100 тис. населення) протягом 2008-2017 рр. (за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»)

* У статті використано дані Національного канцер-реєстру за 2017-2018 рр., що ведеться Національним інститутом раку МОЗ України, та «Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017-2018 роки», що представлено ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Відмінності в деяких показниках на 5-7% пояснюються оперативністю представлення інформації у щорічних звітах до ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» порівняно з накопиченням інформації в персоніфікованій базі пацієнтів з онкологічними захворюваннями Національного канцер-реєстру, куди вносяться дані і протягом наступного календарного року.

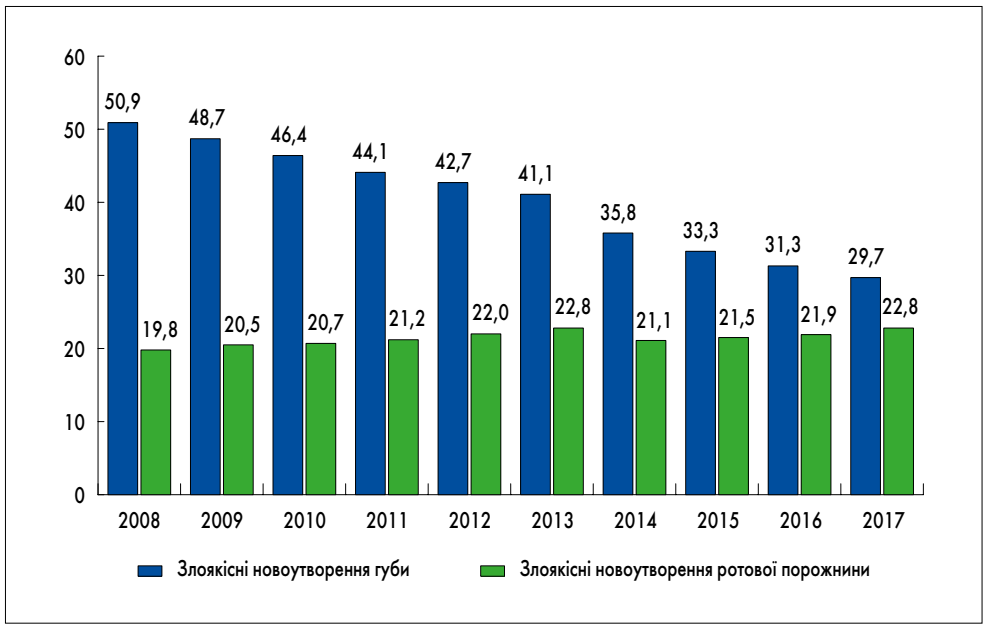


Рис. 2. Поширеність злоякісних новоутворень губи та ротової порожнини (на 100 тис. населення) протягом 2008-2017 рр. (за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»)

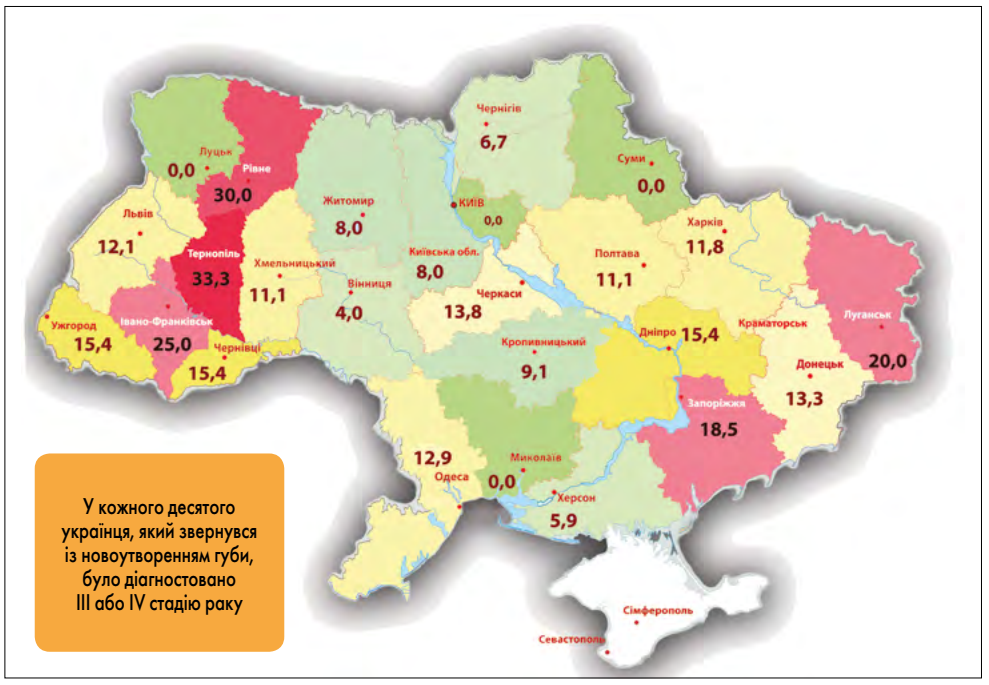


Рис. 3. Частка хворих із запущеними випадками (III і IV стадії для добре видимих локалізацій та IV стадія для інших локалізацій) серед осіб з уперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення (%; за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»)

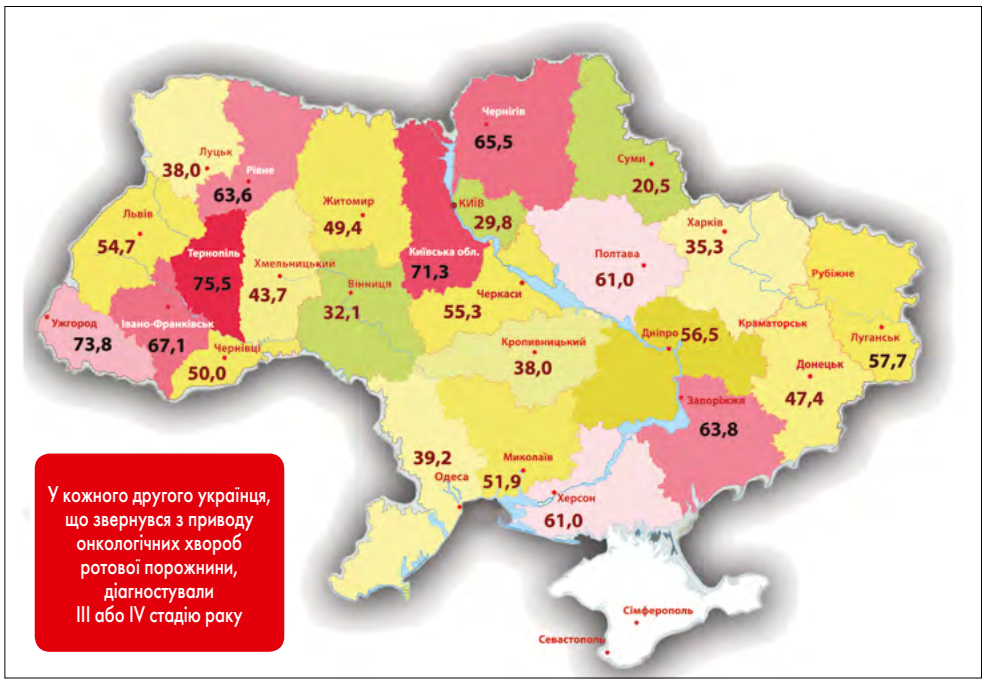


Рис. 4. Частка хворих із запущеними випадками (III і IV стадії) серед пацієнтів з уперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення ротової порожнини (%; ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»)

на 100 тис. населення. Смертність пацієнтів із діагностованим злоякісним новоутворенням губи становила 5,3% від загальної кількості хворих, що померли впродовж 1 року з моменту встановлення діагнозу.

Оптимістичними є дані про відсутність за 2017-2018 рр. випадків смерті від раку губи у дітей (0-17 років), що свідчить про «належність» онкологічних захворювань губи до старшої вікової групи. Також необхідно пам'ятати, що канцерогенні чинники діють на організм протягом життя та мають накопичувальну дію. Тож відсутність шкідливих звичок і навчання дітей здоровому способу життя з ранніх років є вагомим внеском у профілактику розвитку онкологічних хвороб у зрілому віці.

Про важливе значення профілактичних оглядів у ранній діагностиці онкологічної патології свідчить той факт, що у 49,8% від загальної кількості хворих злоякісне новоутворення діагностоване під час профілактичних медичних оглядів. Це підтверджує необхідність впровадження обов'язкових медичних оглядів і нагадування пацієнтам про їх користь, зокрема у своєчасній діагностиці онкологічних захворювань.

Ефективність лікування новоутворень губи оцінювали за показниками рецидивів. Встановлено, що у 82,5% пацієнтів розвивалися рецидиви захворювання, серед них 33,3% осіб проводили винятково хірургічне лікуваня, а 15,1% хворих – комбіноване лікування.

Захворюваність на злоякісні новоутворення ротової порожнини

У 2017 р. злоякісні новоутворення ротової порожнини були виявлені у 2291 особи (1830 (80%) чоловіків та 461 (20%) жінки). Захворюваність на злоякісні новоутворення ротової порожнини становила 6,4 на 100 тис. населення: серед пацієнтів чоловічої статі – 10,9, жіночої – 2,4 (за даними Національного канцер-реєстру). Захворюваність на злоякісні новоутворення ротової порожнини у світі (стандартизована за віком, 2017) істотно нижча та становила 4,0 на 100 тис. населення (7,6 у чоловіків та 1,3 у жінок).

У 2018 р., за даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2127 осіб діагностовано пухлини ротової порожнини, що на 164 випадки менше за минулорічний показник. Згідно з відомостями Національного канцер-реєстру, у 2018 р. захворюваність на злоякісні новоутворення ротової порожнини становила 5,6 на 100 тис. населення (9,3 у чоловіків та 2,4 у жінок).

Зареєстровано підвищення частоти злоякісних новоутворень ротової порожнини у вікових групах 50-54 роки, що становила 22,6 у чоловіків та 3,3 у жінок та вірогідне – у віковій групі 60 років – 36,2 у чоловіків та 4,9 у жінок.

В останнє десятиліття спостерігається щорічне збільшення захворюваності на злоякісні новоутворення ротової порожнини: у 2008 р. цей показник становив 4,9 на 100 тис. населення, а у 2017 – 6,4 на 100 тис. населення (рис. 1). Поширеність онкологічної патології ротової порожнини в Україні за останні 10 років також підвищилася. У 2008 р. вона становила 19,8 на 100 тис. населення, а в 2017 – 22,8 на 100 тис. населення (рис. 2).

Викликає значне занепокоєння діагностика злоякісних новоутворень ротової порожнини. Частка хворих із занедбаними випадками (III та IV стадія раку ротової порожнини) серед пацієнтів з уперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення становила 50,7%. Тобто, у кожного другого українця, що звернувся з приводу новоутворення в ротовій порожнині, діагностували III та IV стадію раку. Результати порівняльного аналізу виявлення занедбаних випадків злоякісних новоутворень ротової порожнини у різних регіонах України свідчать про те, що найвищі показники спостерігаються у Тернопільській (75,5%), Закарпатській (73,8%), Київській (71,3%), Івано-Франківській (67,1%), Чернігівській (65,5%) областях (рис. 4).

Смертність на підставі даних Національного канцер-реєстру за 2017-2018 рр. становила 1420 випадків (1194 чоловіків і 226 жінок). Смертність у результаті злоякісних новоутворень ротової порожнини у 2017 р. становила 4,0 на 100 тис. населення (7,3 серед чоловіків та 1,1 серед жінок). Ці показники значно вищі порівняно з такими у світі (стандартизовані за віком): 2,5 на 100 тис. населення (5,0 у чоловіків та 0,6 у жінок).

Залишається високою смертність упродовж 1 року серед вперше виявлених пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ротової порожнини – за даними Національного канцер-реєстру за 2017 р., вона становила 41%.

У 18,6% пацієнтів було діагностовано злоякісні новоутворення ротової порожнини під час профілактичних оглядів, що свідчить про високу необхідність їх регулярного проведення. За 2017-2018 рр. було зареєстровано 3 випадки онкологічних захворювань в осіб віком 0-17 років, 1 особа померла.

Ефективність лікування злоякісних новоутворень ротової порожнини оцінювали за результатами моніторингу частоти рецидивів онкологічних хвороб в осіб, що раніше отримали лікування, загалом зареєстровано 75,8% випадків рецидивів. Серед пацієнтів з рецидивами 4% пройшли лише хірургічне лікування, а 19,2% – комплексну терапію.

Висновки

Таким чином, аналіз статистичних даних Національного канцер-реєстру та ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» продемонстрував підвищену захворюваність на злоякісні новоутворення губи та ротової порожнини у населення України. У 2017 р. захворюваність на злоякісні новоутворення становила 1,7 (рак губи), 6,4 (рак ротової порожнини) на 100 тис. населення в Україні порівняно з 0,8 (рак губи) та 4,0 (рак ротової порожнини) у світі. Низький рівень охоплення населення профілактичними оглядами зумовлює збільшення частки хворих із занедбаними випадками серед осіб з уперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення. У 2018 р. у кожного другого українця (50,7%), що звернувся за стоматологічною допомогою з приводу новоутворень, діагностовано III чи IV стадію раку ротової порожнини. Серед пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями переважають чоловіки старшого віку.

Аналіз захворюваності на злоякісні новоутворення губи і ротової порожнини необхідний для встановлення динаміки захворюваності та вжиття надалі необхідних заходів для зниження частоти захворюваності, профілактики злоякісних новоутворень губи та ротової порожнини. Статистичні дані свідчать про необхідність проведення щорічних профілактичних оглядів ротової порожнини з метою запобігання зростанню частоти онкологічних захворювань та прийняття Національної програми профілактики основних стоматологічних захворювань.

Важливі аспекти в діагностиці та лікуванні лімфоми Ходжкіна

У рамках XI Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування лімфопроліферативних захворювань», що пройшла 9-11 жовтня у м. Київ, відбувся сателітний симпозіум, огляд деяких матеріалів котрого пропонуємо увазі читачів.

Лікар-онколог Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Анатоліївна Степанішина розповіла про нові підходи до застосування позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ) при лімфомі Ходжкіна, нещодавно представлені на тематичному семінарі у Копенгагені.

– Сьогодні чинні два документи, на підставі яких здійснюють стадіювання лімфоми Ходжкіна (ЛХ) та оцінюють відповідь на терапію, – це консенсус міжнародної робочої групи з методів візуалізації при лімфомах і класифікація Лугано. При ЛХ, агресивних неходжкінських лімфомах і фолікулярній лімфомі ПЕТ-КТ є точнішим методом стадіювання, ніж комп'ютерна томографія (КТ), і має вищу чутливість стосовно екстранодальних уражень, включно з кістковим мозком. Дуже важливо, що базове дослідження ПЕТ-КТ покращує якість подальшої оцінки відповіді на лікування.

ПЕТ-КТ також рекомендують для рутинного стадіювання лімфом, авідних до фтордезоксиглюкози (ФДГ; 97-100% ЛХ є авідними до ФДГ). Для ураження кісткового мозку при ЛХ найбільш характерне вогнищеве накопичення ФДГ (як правило, мультифокальне і більш інтенсивне порівняно з печінкою), при цьому анатомічні зміни кістки відсутні. Зникнення або прогресування таких вогнищ відбувається паралельно з іншими вогнищами хвороби, хоча інтенсивність накопичення може зберігатися довше, ніж у нодальних вогнищах. Локальне поширення ураження з навколишніх нескелетних структур на кістку не свідчить про IV стадію хвороби, а відповідає I-IIIE стадії (згідно з нодальним поширенням). Дифузне накопичення ФДГ у кістковому мозку при ЛХ зазвичай є гіперплазією і часто спостерігається при хіміотерапії або після застосування колоністимулювальних факторів.

Для оцінювання ефективності лікування лімфом використовують 5-бальну шкалу Deauville (Довіль), яка ґрунтується на порівнянні інтенсивності накопичення ФДГ у резидуальних вогнищах з фоновим накопиченням у печінці та середостінні з урахуванням клінічних даних і застосованого лікування. За критеріями Лугано метаболічну відповідь вважають повною при оцінці 1-3 за Deauville, частковою – при обов'язковому зниженні накопичення порівняно з початковим показником за Deauville. У разі оцінки 4-5 за Deauville та відсутності істотних змін метаболічна відповідь вважається відсутньою; значне (у 2-3 рази вище порівняно з печінкою) збільшення накопичення ФДГ свідчить про прогресування захворювання.

Нові технології, які застосовують для інтерпретації даних ПЕТ-КТ, мають низку переваг, як-от вища роздільна здатність зображення, зменшення шуму, якісніша оцінка вогнищ (особливо дрібних) і потенційна спрямованість на «ПЕТ-позитивний» результат. Завдяки перевагам ПЕТ-КТ проведення біопсії кісткового мозку може стати непотрібним на етапі стадіювання. За результатами трьох досліджень за участю понад 2400 пацієнтів, яким проводили спочатку ПЕТ-КТ, а потім біопсію, після біопсії стадія захворювання змінилася у ≤1% випадків (лише в 5 з 454 хворих з III на IV), при цьому тактика лікування не змінилася в жодного пацієнта.

Біопсія кісткового мозку показана за наявності метаболічно активної пухлинної тканини при плануванні 2-ї лінії терапії. Але у разі низької клінічної імовірності персистенції захворювання для визначення необхідності подальшої терапії (або її відміни) замість біопсії можна застосовувати ПЕТ-КТ з інтервалом 4-5 тижнів.

Кількісними параметрами, які заслуговують на особливу увагу, є метаболічний об'єм пухлинної маси та загальний гліколіз пухлини. Зокрема метаболічний об'єм пухлинної маси має прогностичне значення для оцінки виживаності без прогресування (ВБП).

Проведення проміжної ПЕТ-КТ у пацієнтів з ранніми стадіями ЛХ та без факторів ризику може дозволити безпечно виключити променеву терапію з плану лікування в осіб із ПЕТ-негативними результатами, а з ПЕТ-позитивними – своєчасно здійснити ескалацію терапії.

Застосування імунотерапії може призводити до хибнопозитивних реакцій («спалахів»). У таких ситуаціях відповідь на лікування допомагають оцінити критерії LyRIC. Ці критерії дозволяють також зменшити кількість пацієнтів, яким була відмінена потенційно ефективна терапія.

Узагальнити рекомендації щодо застосування ПЕТ-КТ при ЛХ можна таким чином.

- ПЕТ-КТ – це золотий стандарт техніки візуалізації при ЛХ, який є найбільш чутливим порівняно з усіма доступними методами візуалізації.
- ПЕТ-КТ є інформативнішим методом порівняно з біопсією при визначенні ураження кісткового мозку.
- При проведенні першого ПЕТ-КТ-дослідження прогностично значимим слід вважати тільки вогнищеве накопичення ФДГ у кістковому мозку.
- Біомаркери, оцінені на початковому етапі, доповнюють дані проміжної ПЕТ-КТ щодо прогнозування незадовільної відповіді на схему ABVD.
- Метаболічний об'єм пухлинної маси, розрахований за даними першої ПЕТ-КТ, є незалежним предиктором результатів лікування. Утім для використання цього параметра в рутинній клінічній практиці необхідна стандартизація.
- Адаптивна стратегія, що ґрунтується на ранньому оцінюванні статусу захворювання методом ПЕТ-КТ, покращує результати 1-ї лінії терапії на всіх стадія ЛХ.
- Ефективність імунотерапії слід оцінювати за критеріями LyRIC.

Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко розповіла про клінічний випадок, який демонструє можливості брентуксимабу ведотину в лікуванні рефрактерної ЛХ.

– Жінка, 26 років, звернулася зі скаргами на збільшення шийних лімфатичних вузлів. Інші прояви захворювання відсутні, загальний і біохімічний аналізи крові були без особливостей. За даними біопсії шийного лімфатичного вузла встановлено діагноз анапластичної великоклітинної лімфоми, підтверджений результатами імуногістохімічного дослідження. Пацієнтка отримала 6 курсів хіміотерапії за схемою CHOP. При оцінюванні відповіді на лікування під час першої ПЕТ-КТ було виявлено невелике вогнище у середостінні (2,5×1,9×2,7 см, 5 балів за шкалою Deauville), яке раніше на КТ не візуалізувалося. Виконати біопсію цього вогнища рутинними методами було неможливо, від відкритого хірургічного втручання пацієнтка відмовилася. Як 2-гу лінію терапії хворій було призначено 2 курси за схемою ICE. Контрольна ПЕТ-КТ показала збільшення вогнища у середостінні приблизно у 2 рази та появу нового вогнища у підключичному лімфатичному вузлі, біопсію якого виконували раніше. За даними повторної біопсії цього лімфатичного вузла процес відповідав анапластичній великоклітинній лімфомі, але результати імуногістохімічного дослідження свідчили про ЛХ (варіант нодулярного склерозу); імуногістохімічне дослідження в іншій лабораторії підтвердило діагноз. З урахуванням цього терапію було змінено: пацієнтка отримала 2 курси хіміотерапії за схемою GemOx. За даними КТ шиї та органів грудної порожнини спостерігалася часткова відповідь (регресування 55%). Після третього (мобілізаційного) курсу хіміотерапії було взято периферичні стовбурові клітини, згодом планувалося проведення високодозової хіміотерапії (ВДХТ). Однак ПЕТ-КТ показала збільшення вогнища у середостінні (4,2×2,0×3,5 см, 5 балів за шкалою Deauville), що було розцінено як рефрактерність до лікування. За даними наступного ПЕТ-КТ-дослідження, проведеного після 2 курсів хіміотерапії за схемою DHAP, відбувалося помірне часткове морфологічне та метаболічне регресування вогнищ у лімфатичних вузлах надключичної ділянки й середостіння (3,9×1,5×3,2 см, 4/5 балів за шкалою Deauville). Оскільки цю відповідь було розцінено як максимальну можливу, пацієнтці планували провести третій курс DHAP із наступними ВДХТ та аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК). Але до початку третього курсу у хворої посилився біль у лівій руці, через що їй було виконано КТ як більш просте дослідження. Порівняно з першою КТ відзначалося збільшення розмірів вогнища у середостінні до 4,0×3,3×3,8 см. Пацієнтка отримала 4 курси комбінованої сальвадж-терапії. За даними ПЕТ-КТ отримано відповідь на лікування (1 за шкалою Deauville). 13.02.2019 р. пацієнтка отримала ВДХТ з АТГСК. Через наявність фактора ризику розвитку рецидиву хворій призначили консолідацію брентуксимабом ведотином у стандартній дозі 1,8 мг/кг маси тіла (раніше у дослідженні ATHERA було продемонстровано, що підтримувальна терапія брентуксимабом ведотином після АТГСК у пацієнтів із рецидивами ЛХ значно покращує ВБП). ПЕТ-КТ-дослідження, проведене 24.05.2019 р. (день +100), показало збереження відповіді на лікування (1/2 за шкалою Deauville). Загалом пацієнтка отримала 8 курсів брентуксимабу ведотину, лікування переносила задовільно.

Завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку ДУ «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантології та гематології» (Білорусь), кандидат медичних наук Наталія Феодосіївна Міланович представила погляд трансплантолога на застосування брентуксимабу ведотину в лікуванні ЛХ.

– Лімфома Ходжкіна – це хвороба, яку більшість онкологів визнають виліковною. За статистичними даними США, 5-річна виживаність пацієнтів з ЛХ сягає 90% при I стадії та 70% при IV стадії захворювання. Проте, незважаючи на значні досягнення в лікуванні ЛХ, залежно від комплексу прогностичних факторів та інтенсивності 1-ї лінії терапії, у 10-30% хворих виникають рецидиви. Спроби застосування ВДХТ у 1-й лінії у пацієнтів з прогностично несприятливими варіантами ЛХ були невдалими: у рандомізованих дослідженнях не виявлено переваг перед стандартною хіміотерапією. Для пацієнтів із хіміочутливими рецидивами ЛХ після 1-ї лінії терапії стандартом є ВДХТ з АТГСК.

Популяція пухлинних клітин при класичній ЛХ представлена клітинами Березовського – Рід – Штернберга, специфічність яких визначається за експресією молекули CD30 на їх поверхні. У нормальній клітинній популяції експресія CD30 представлена на відносно невеликій частині активованих В-клітин, Т-клітин та еозинофілів, тому клітини Березовського – Рід – Штернберга є ідеальною мішенню для терапії моноклональними анти-CD30-антитілами. Однак самостійний протипухлинний ефект у двох препаратів моноклональних анти-CD30-антитіл різних виробників виявився незначним. Об'єктивна відповідь при їх використанні у монорежимі не перевищувала 6% (MDX-060) або не відзначалася зовсім (SGN-30).

Результативним виявилося використання моноклональних анти-CD30-антитіл (SGN-30) як засобу доставки високоефективної протипухлинної сполуки безпосередньо до пухлинної клітини. Такою новою антимітотичною протипухлинною сполукою став монометил ауристатин Е (MMAE), отриманий із пептидів оболонки морського молюска *Dolabella auricularia*. Протипухлинна активність MMAE у доклінічних дослідженнях, проведених на широкій панелі клітинних ліній пухлин людини, виявилася у 200 разів вищою за ефективність вінбластину, одного з базових препаратів для лікування ЛХ з аналогічним механізмом дії на пухлинну клітину. Однак токсичність MMAE була такою ж високою, як і ефективність, що стало перешкодою для його безпосереднього клінічного застосування. Можливість використовувати MMAE у клінічній практиці з'явилася тільки тоді, коли вдалося створити кон'югат – з'єднати MMAE з моноклональним анти-CD30-антитілом SGN-30 за допомогою лінкера. Новий препарат отримав назву брентуксимабу ведотин.

Механізм протипухлинної дії брентуксимабу ведотину зумовлений прямим та опосередкованими ефектами. Кон'югат доставляє цитостатик MMAE до клітин-мішеней. Анти-CD30-антитіло зв'язується з CD30-рецептором на поверхні клітин Березовського – Рід – Штернберга.

У результаті взаємодії анти-CD30-антитіла з CD30-рецептором кон'югат потрапляє у клітину та переміщується до лізосом. У лізосомах ММАЕ вивільняється внаслідок руйнування лінкера. У клітині ММАЕ пригнічує полімеризацію тубуліну, що блокує перехід клітини з фази G2 у фазу М клітинного циклу. Зупинення клітинного циклу на цьому етапі викликає апоптоз пухлинної клітини. Крім прямого впливу ММАЕ на полімеризацію тубуліну у пухлинній клітині, брентуксимабу ведотин запускає цілий каскад опосередкованих (вторинних) ефектів. Імуногенна загибель клітини викликає низку сигналів, що активують імунну систему до розпізнавання і знищення пухлинної клітини. ММАЕ індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму і вироблення активних форм кисню, що призводить до руйнування клітини. При цьому пошкоджені молекулярні структури виділяються на поверхню клітини і сприяють активації дендритних та інших антигенпрезентувальних клітин. Активація останніх включає механізм антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Клітини, що беруть участь у реакціях клітинного імунітету (макрофаги, В-клітини, NK-клітини, фолікулярні дендритні клітини та ін.), мають на своїй поверхні Fc-фрагменти рецепторів, стимуляція яких активує фагоцитарні і цитотоксичні клітини, орієнтовані на цей фрагмент антитіла. Якщо пухлинна клітина є мішенню активованих клітин, вона буде знищена системою клітинного імунітету. При ЛХ пухлинні клітини оточені мікросередовищем клітинних елементів, які відіграють важливу роль у забезпеченні виживання та розмноження злоякісних клітин. При внутрішньоклітинній доставці цитотоксичного агента вже після реалізації основної дії ММАЕ фракція вільного ММАЕ дифундує із загиблих CD30-позитивних клітин і зумовлює ураження мікрооточення пухлини. Крім того, поширення летального впливу на сусідні клітини мікрооточення викликає так званий ефект свідка, або ефект летального сусідства, не пов'язаний із дією ММАЕ.

Перше багатоцентрове дослідження з вивчення ефективності монотерапії брентуксимабу ведотином було проведено у 102 хворих із рефрактерною/рецидивуючою ЛХ із вкрай несприятливим прогнозом. Усім хворим, включеним у дослідження, раніше була призначена ВДХТ з АТГСК. Після АТГСК ефекту або не було досягнуто (42%), або розвинувся ранній (до 12 міс) рецидив (58%), а 11% пацієнтів отримали ВДХТ двічі. Медіана часу від проведення АТГСК до прогресування захворювання склала лише 6,7 міс. Брентуксимабу ведотин вводили в дозі 1,8 мг/кг через кожні 3 тижні, загалом на повний курс терапії виконано 16 введень. Лікування припиняли у разі прогресування захворювання, появи неконтрольованої токсичності або відмови хворого від продовження терапії.

Загальна частота об'єктивної відповіді (повна та часткова ремісія) становила 75%, зокрема повна ремісія була досягнута у 34% пацієнтів. У 22% хворих відзначено стабілізацію захворювання. Відповідь на терапію брентуксимабу ведотином проявлялася досить швидко: медіана часу до отримання об'єктивної відповіді становила 5,7 тижня, а медіана часу до повної ремісії – 12 тижнів. При досягненні повної ремісії максимальну відповідь у більшості випадків було отримано до 7-го циклу лікування, однак в окремих хворих – після 16 циклів.

Останній пацієнт, включений у дослідження, закінчив усю програму лікування у 2010 р. Віддалені результати оцінювали, коли тривалість спостереження після призначення останньої дози брентуксимабу ведотину досягла 5 років. Медіана спостереження на той момент становила 35,1 міс. Загальна 5-річна виживаність у всій групі пацієнтів була 41%, а медіана загальної виживаності (ЗВ) – 40,5 міс (порівняно з 1,3 року в історичному контролі). У групі хворих, у яких отримана повна ремісія, медіана ЗВ не була досягнута (3-річна ЗВ – 73%), у групі з частковою ремісією вона дорівнювала 39,4 міс, а в групі зі стабілізацією процесу – 18,3 міс.

Медіана ВБП в цілому становила 9,3 міс. У пацієнтів із повною ремісією вона не була досягнута (3-річна ВБП – 58%); у групах з частковою ремісією та стабілізацією процесу 3-річна ВБП дорівнювала 6,9 та 5,8% відповідно. Дуже важливим виявився той факт, що у 18 (25% від усіх хворих з об'єктивною відповіддю) пацієнтів у термін від 29 до 56,2 міс від першого введення брентуксимабу ведотину не виникала необхідність у призначенні іншого лікування ЛХ: у 16 зберігалася повна ремісія (у 4 – після консолідації алогенною трансплантацією стовбурових клітин, у 12 – без консолідації).

На підставі результатів цього дослідження у серпні 2011 р. брентуксимабу ведотин був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування пацієнтів із класичною ЛХ після невдачі (прогресування або раннього рецидиву) ВДХТ з АТГСК або неефективності принаймні двох ліній (схем) поліхіміотерапії у хворих, які не є кандидатами на ВДХТ. У Євросоюзі для лікування цієї категорії пацієнтів препарат був зареєстрований у жовтні 2012 р.

Пізніше результати базового дослідження брентуксимабу ведотину були підтверджені у низці досліджень, проведених у різних країнах за програмою, що передбачає персоналізацію пацієнтів і видачу препаратів до реєстрації за запитом лікаря (Named Patient Program). Відтворюваність результатів базового дослідження виявилася високою, що свідчило про високу ефективність брентуксимабу ведотину у лікуванні рецидивів/рефрактерних форм ЛХ і стало основою для нових досліджень цього препарату.

Після ВДХТ з АТГСК 90% рецидивів розвиваються протягом перших 2 років, причому протягом 1-го року відзначається 75% рецидивів. Перебіг ЛХ у пацієнтів із прогресуванням захворювання після ВДХТ з АТГСК набуває характеру хронічного. Стандартні програми лікування у цієї категорії осіб є малоефективними, і більшість з них помирають від прогресування захворювання. З огляду на це наступним кроком стало вивчення можливості використання брентуксимабу ведотину в пацієнтів з ЛХ після ВДХТ з АТГСК з метою вплинути на мінімальну залишкову хворобу.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ATHERA використовували вже зареєстрований режим лікування брентуксимабу ведотином. Загалом у дослідження включили 329 пацієнтів (165 і 164 хворих у групах, які отримували активний препарат і плацебо відповідно). При медіані спостереження 30 міс 2-річна ВБП у групі брентуксимабу ведотину склала 63%, а в групі плацебо – 51%. Медіана ВБП також виявилася майже в 2 рази більшою у групі пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин (42,9 vs 24,1 міс у групі плацебо).

На фоні лікування прогресування захворювання було констатовано у 15% пацієнтів групи брентуксимабу ведотину та 42% хворих групи плацебо. При більш тривалому спостереженні 3-річна ВБП у групі брентуксимабу ведотину знизилася незначно – до 61%, натомість у групі плацебо зниження було більш відчутним – до 43%. Відмінностей у ЗВ при цих термінах спостереження не виявлено, оскільки після констатації прогресування захворювання 85% осіб у групі плацебо отримали брентуксимабу ведотин поза рамками протоколу.

На ризик розвитку рецидивів після ВДХТ з АТГСК впливають багато факторів. Найбільш значними з них є час до прогресування захворювання після 1-ї лінії терапії, ступінь відповіді на циторедуктивну терапію 2-ї лінії, кількість попередніх ліній терапії, стадія хвороби і симптоми інтоксикації при рецидиві, а також кількість негативних факторів ризику та деякі інші чинники. Багатофакторний аналіз, виконаний у дослідженні AETHERA, показав, що проведення консолідуючої терапії брентуксимабу ведотином після ВДХТ з АТГСК більше впливає на ВБП, ніж усі інші оцінені клінічні фактори, зокрема досягнення повної ремісії при рецидивах. Найбільше значення консолідуюча терапія брентуксимабу ведотином мала в пацієнтів із високим ризиком розвитку рецидиву після ВДХТ, причому її значення зростало зі збільшенням кількості факторів ризику.

На підставі результатів дослідження ATHERA у серпні 2015 р. FDA схвалило застосування брентуксимабу ведотину як препарат для консолідації після АТГСК у хворих на ЛХ з високим ризиком її рецидиву або прогресування.

Список літератури знаходиться в редакції.

• • •

Після завершення доповідей відбулася дискусія, під час якої спікери відповіли на запитання учасників симпозіуму.

? Після скількох ліній терапії (у разі невдачі 1-ї лінії) доцільно призначати брентуксимабу ведотин?

Н.Ф. Міланович:

– Відповідно до інструкції для застосування, брентуксимабу ведотин показаний за неефективності двох попередніх ліній терапії. Зазвичай після двох ліній ми проводимо ПЕТ-КТ і у разі відсутності відповіді намагаємося призначити брентуксимабу ведотин.

? Через який час після ВДХТ ви призначаєте консолідуючу терапію брентуксимабу ведотином? Як часто спостерігаєте гепатотоксичність цього препарату і чи потребує розвиток такого ускладнення відміни терапії?

Н.Ф. Міланович:

– У середньому через 30-45 днів. Хоча наш досвід застосування брентуксимабу ведотину з метою консолідації поки що невеликий (10-12 пацієнтів), жодних гепатотоксичних реакцій ми не спостерігали.

І.Б. Титоренко:

– Якщо пацієнт добре відновився після ВДХТ, консолідуючу терапію можна починати з 30-го дня, не очікуючи оцінки відповіді (яка проводиться на 100-й день).

? Якщо у пацієнта отримано відповідь на брентуксимабу ведотин, а за деякий час у нього розвинувся рецидив, чи є сенс знову призначати цей препарат?

Н.Ф. Міланович:

– Можна призначати, якщо захворювання рецидивувало не під час терапії брентуксимабу ведотином. Що довшою є ремісія, то вищою є імовірність отримати відповідь на повторне призначення брентуксимабу ведотину.

? У пацієнта з уперше діагностованою ЛХ розвинувся міокардит із фракцією викиду лівого шлуночка 30% від норми. Які препарати чи схеми лікування можна безпечно застосовувати?

Н.Ф. Міланович:

– Слід пам'ятати, що будь-які схеми, які призначають при ЛХ, є кардіотоксичними. За можливості необхідно використовувати схеми без антрациклінів.

? Якою має бути тривалість ремісії для проведення другої АТГСК?

Н.Ф. Міланович:

– Ми виконуємо другу АТГСК, якщо тривалість ремісії після першої трансплантації становить пів року або більше. Але кращі результати досягаються у разі довшої ремісії, наприклад 5-6 років. З 2011 р. ми намагаємося відразу узяти таку кількість стовбурових клітин, щоб вистачило на дві трансплантації.

? Коли проводити ПЕТ-КТ для оцінки відповіді на 1-шу лінію терапії?

Я.А. Степанішина:

– Це залежить від застосованої схеми. Проміжну ПЕТ-КТ для оцінювання відповіді на лікування зазвичай проводять після двох курсів, на 7-10-й день після інфузії хіміопрепарату. Кортикостероїди необхідно відмінити принаймні за 3 доби до ПЕТ-КТ, колонієстимулювальні фактори – принаймні за 10 днів. Після завершення терапії першої лінії ПЕТ-КТ виконують через 3-6 тижнів від завершення останнього циклу. В разі застосування і променевої терапії має минути хоча б 12 тижнів для мінімізації хибнопозитивних результатів.

? Як оцінюють відповідь на лікування лімфом?

Я.А. Степанішина:

– Відповідь оцінюють за критеріями Міжнародної робочої групи RECIL (2017). Від традиційних критеріїв RECIST вони відрізняються використанням лише довжини (замість довжини та ширини) та оцінюванням лише трьох найбільших таргетних вогнищ. Також у цих критеріях впроваджено таке поняття, як мінімальна відповідь – зменшення пухлинного навантаження, яке виміряне за довжиною кожного таргетного вогнища і становить >10 та ≤30%.

? Наскільки важливим є ПЕТ-статус перед АТГСК? Якщо результати ПЕТ у пацієнта є позитивними, чи можна йому виконувати трансплантацію?

І.Б. Титоренко:

– ПЕТ-статус перед АТГСК є прогностичним фактором: незалежно від того, як був досягнутий ПЕТ-негативний статус, за його наявності прогноз є значно кращим.

Н.Ф. Міланович:

– Якщо це не є прогресуванням захворювання, АТГСК можна проводити. У таких випадках доцільно змінити протокол підготовки; крім того, слід розглянути призначення консолідаційної терапії брентуксимабу ведотином.

? Як довго і як часто пацієнту в ремісії необхідно виконувати ПЕТ-КТ?

Я.А. Степанішина:

– Пацієнти з ПЕТ-негативним статусом не потребують подальшого спостереження із застосуванням ПЕТ-КТ.

? Якою має бути тривалість монотерапії брентуксимабу ведотином?

Я.А. Степанішина:

– Пацієнти з рецидивною або рефрактерною ЛХ, які досягли стабілізації захворювання або найкращої відповіді на лікування, мають пройти від 8 до 16 циклів лікування (приблизно протягом 1 року). Лікування слід продовжувати до прогресування хвороби або розвитку неприпустимої токсичності.

Підготувала ***Ольга Головко***

Еверолімус-Віста

Еверолімус 10 мг

NCCN
National Comprehensive Cancer Network

Еверолімус у протоколах лікування розповсюдженого гормонорезистентного раку молочної залози (NCCN версія 3.2019)

- **Лікування розповсюдженого метастатичного гормоночутливого HER2 - раку молочної залози** у жінок в постменопаузі та пременопаузі (разом з овариальною абляцією та супресією яєчників). [1, 2]

- Повинен застосовуватися для категорії пацієнток, що відповідають критеріям дослідження BOLERO 2 **(попередній прийом нестероїдних інгібіторів ароматази протягом не менше 1 року та прогресія захворювання).** Комбінація екземестану з еверолімусом подовжує медіану виживаності без прогресії у пацієнток з розповсюдженим раком молочної залози у порівнянні із монотерапією екземестаном **(11,0 міс проти 4,1 міс відповідно)**.

- Крім екземестану можна комбінувати прийом еверолімусу разом з фулвестрантом та тамоксифеном. **Комбінована терапія підвищує ймовірність отримання відповіді** при наявності резистентності до інгібіторів ароматази.[1]

- Згідно клінічних досліджень II фази комбінація еверолімус + фулвестрант значно ефективніша, ніж монотерапія фулвестрантом. Середній час до прогресії склав **10,4 місяців у порівнянні з 5,1 місяців** на монотерапії фулвестрантом, протягом 12 місяців часу спостереження.[1]

- Згідно клінічних досліджень II фази комбінація еверолімус + тамоксифен значно ефективніша, ніж монотерапія тамоксифеном. Середній час до прогресії склав **8,5 місяців у порівнянні з 4,5 місяців** на монотерапії тамоксифеном, протягом 13 місяців часу спостереження.[1]

Synthon Виробник: Сінтон, Іспанія

ЛІТЕРАТУРА:
1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, version 3.2019 – September 6.2019.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еверолімус-Віста.

Інформація про лікарський засіб Еверолімус-Віста.
Склад. 1 таблетка містить 10 мг еверолімусу. **Фарм. група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. Лікування пацієнтів із нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії. Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Лікування пацієнтів із субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною з туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. Лікування дорослих пацієнтів із нирковою ангіоміолімомою, пов'язаною із ТСК, у яких існує ризик ускладнень, які не потребують хірургічного втручання. Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сиролімусу. **Фармакологічні властивості.** Еверолімус – селективний інгібітор mTOR (мішені рапаміцину у ссавців). mTOR являє собою основну серин-треонінкіназу, активність якої підвищується при розвитку багатьох видів онкологічних захворювань людини. **Побічні реакції.** Стоматит, висип, втома, діарея, інфекції, нудота, зниження апетиту, анемія та ін. Повна інформація про характеристику, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Еверолімус-Віста міститься у Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Еверолімус-Віста. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Сінтон Хіспанія, С.Л. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед призначенням Еверолімусу-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17149/01/03.

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

www.vista-mediclub.com
www.vista.org.ua

Ескалація ендокринної терапії як спосіб подолання гормонорезистентності раку молочної залози

19-20 вересня у Вінниці відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування онкологічних захворювань репродуктивної сфери», у роботі якої взяли участь лікарі різних спеціальностей з України, Італії, Грузії, Азербайджану, Вірменії. На форумі обговорювали найбільш актуальні проблеми мамології, урології, онкогінекології. Захід відбувався у форматі діалогу, й усі охочі могли поставити доповідачам питання та представити власний досвід з тематичних питань. Конференція також передбачала проведення майстер-класів, під час яких іноземні й українські онкохірурги виконували оперативні втручання на молочній залозі та органах малого таза. Учасники конференції мали можливість спостерігати за процесом завдяки відеотрансляції з операційного блоку.

Завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов присвятив свій виступ ескалації ендокринної терапії як способу подолання гормонорезистентності раку молочної залози (РМЗ).

– Протягом майже усього XX століття смертність від РМЗ залишалася приблизно сталою, і лише з 1990-х рр. почала дещо знижуватися. Однак і у наш час РМЗ є другою за частотою причиною смерті жінок від онкологічних захворювань, поступаючись лише раку легені. Частка РМЗ у структурі смертності жіночого населення від злоякісних новоутворень становить 22% (10% – люмінальний РМЗ; 7% – HER2 РМЗ; 5% – потрійний негативний РМЗ). Слід зауважити, що частка раку легені становить 26%, а інші онкологічні хвороби спричиняють значно менше смертей жінок (колоректальний рак – 9%, рак підшлункової залози – 7%, рак яєчника – 5%, неходжкінські лімфоми – 4%, лейкоз та рак тіла матки – по 3%, рак печінки/жовчних проток та центральної нервової системи – по 2%, усі інші локалізації сумарно – 24%).

C.M. Perou та співавт. розробили молекулярну класифікацію типів РМЗ, яка передбачає поділ на люмінальний тип А, люмінальний тип В, підтип із гіперекспресією Erb-B2 та базальний тип. Ці типи відрізняються набором молекулярних маркерів, а також перебігом, чутливістю до лікування та прогнозом. Лідером за показником смертності, який припадає на його частку у структурі РМЗ, є люмінальний рак. Це новоутворення є надзвичайно гетерогенним і включає десять молекулярних підтипів.

Після мастектомії РМЗ нерідко рецидивує, при чому рецидиви найчастіше виникають через 7-10, 17-20 та 27-33 міс після оперативного втручання.

Визначено прогностичні молекулярні маркери раннього рецидиву люмінального РМЗ. Так, Американська асоціація клінічної онкології рекомендує застосовувати з цією метою тести OncoType DX та MammaPrint, вивчені, відповідно, у дослідженнях TAILOR та MINDACT. Для прогнозування пізніх рецидивів доцільно використовувати Breast Cancer Index. Слід зауважити, що ризик рецидиву може бути клінічним та геномним, і вказані вище молекулярні сигнатури є маркерами геномного ризику. У свою чергу, про клінічний ризик розвитку рецидиву свідчать такі категорії класифікації TNM, як T2 та N+. Врахувавши обидва типи ризику рецидивування, можна розподілити пухлини на тип з високим клінічним та високим генетичним ризиком і тип з високим клінічним та низьким генетичним ризиком (дискордантні пухлини).

Ще у 1966 р. у своїй нобелівській лекції американський лікар, фізіолог та дослідник новоутворень C.B. Huggins зауважив, що у боротьбі з раком ендокринна терапія щоденно програє бій. Пояснити ці невдачі можна зв'язком розвитку рецидивів з формуванням ендокринної резистентності (гормонорезистентності) пухлин. Гормонорезистентність поділяють на первинну та вторинну. Первинна ендокринна резистентність характеризується прогресуванням пухлини протягом перших 2 років ад'ювантної гормонотерапії та перших 6 міс гормонотерапії першої лінії. Вторинній ендокринній резистентності властиве прогресування через 2 роки та більше ад'ювантної гормонотерапії та після 12 міс гормонотерапії першої лінії.

Молекулярні механізми первинної ендокринної резистентності включають мутації EGFR/ERBB2, ампліфікацію FGFR, ампліфікацію/експресію MYC та цикліну D1, порушення контролю та регуляції клітинного циклу, втрату/модифікацію естрогенових рецепторів-α, експресію коактиваторів/корепресорів естрогенових рецепторів. Вторинна ендокринна резистентність зумовлена такими молекулярними механізмами, як активація мітоген-активованої протеїнкінази, активація ESR1, порушення/активація сигнального шляху PI3K/AKT1/mTOR. Саме білок під назвою «мішень рапаміцину у ссавців» (mTOR) відповідає за проліферацію, поділ, синтез матричної РНК, транскрипцію, аутофагію, обмін речовин, реакцію на гіпоксію, формування медикаментозної резистентності.

Піонером у вивченні рапаміцину став S.N. Sehgal (1932-2003), який виділив зі зразка грунту мікроорганізми-стрептоміцети, що продукують антибіотики. Ці мікроорганізми володіли протигрибковими властивостями, зокрема, пригнічували ріст *Candida albicans, Microsporum gypseum* та *Trichophyton granulosum*. Оскільки грунт для дослідження було привезено з острова Пасхи (місцева назва Рапануї), виділений із стрептоміцетів препарат отримав назву рапаміцин. Подальше вивчення дозволило з'ясувати, що рапаміцин має імуносупресивні та протипухлинні властивості. Невдовзі у дослідника було виявлено рак ободової кишки з метастазами в печінці. Його прооперували, і під час експериментів над собою S.N. Sehgal досяг повної ремісії метастазів у печінці шляхом застосування рапаміцину, однак через 5 років помер від метастазів у легенях.

Існують різні стратегії подолання ендокринорезистентності, зокрема, підвищення дози препарату (дослідження CONFIRM), комбінація двох ендокринних препаратів (дослідження SWOG-S0226 та FACT), комбінація ендокринного препарату та анти-HER2 терапії (дослідження EGF30008 та TANDEM), комбінація ендокринного препарату та анти-mTOR терапії (дослідження BOLERO-2, TamRAD та HORIZON). Оскільки у значній кількості випадків передумовою резистентності до лікування тамоксифеном та інгібіторами ароматази є активація mTOR, доцільним у її подоланні є застосування анти-mTOR-препаратів. До таких засобів належить еверолімус, доказова база якого включає дослідження BOLERO-2, BOLERO-4, TAMRAD та PrECOG0102. У цих дослідженнях еверолімус додавали до базової ендокринної терапії.

Зокрема у дослідженні BOLERO-2 було показано, що додавання еверолімусу до лікування люмінального РМЗ інгібітором ароматази екземестаном подовжувало медіану виживаності без прогресування на 6,9 міс порівняно із плацебо (11,0 проти 4,1 міс відповідно). У цьому дослідженні взяли участь жінки у період постменопаузи з ER-позитивним HER2-негативним поширеним РМЗ, рефрактерним до летрозолу чи анастрозолу. Учасниць було рандомізовано у групи екземестану (25 мг/добу у поєднанні з еверолімусом 10 мг/добу) або плацебо в комбінації з екземестаном. Медіана виживаності без прогресування за методом Каплана – Меєра для групи екземестан + еверолімус становила 11,0 міс, а для групи екземестан + плацебо – 4,1 міс.

Висновки дослідження BOLERO-2 свідчать, що застосування еверолімусу є ефективним, у тому числі при кісткових та вісцеральних метастазах, і дозволяє долати ендокринорезистентність. Крім того, встановлено, що еверолімус не є препаратом так званої терапії відчаю і має бути призначений якомога швидше.

Аналіз даних підгрупи з вісцеральними метастазами виявив, що еверолімус достовірно підвищує виживаність і серед цих хворих. На сьогодні позиції щодо лікування метастатичного ER-позитивного РМЗ такі: ендокринну терапію слід розглядати як першу лінію, окрім випадків, коли у пацієнтки наявні швидке прогресування захворювання або ендокринорезистентність. На вибір терапії впливає менопаузальний статус, характер попереднього гормонального лікування та час без рецидиву (менше або більше 12 міс). Пацієнткам у пременопаузі з метастатичним ER-позитивним РМЗ необхідно здійснити овариальну абляцію/супресію і далі вести їх як у постменопаузі.

Хіміотерапія метастатичного ER-позитивного РМЗ показана у разі значного або симптоматичного залучення у патологічний процес внутрішніх органів, а також за наявності резистентності до гормонотерапії. Після хіміотерапії слід розглянути можливість призначення гормонотерапії у ролі підтримувального лікування.

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США та Американського товариства клінічної онкології, еверолімус включено до другої лінії терапії метастатичного РМЗ у поєднанні з екземестаном.

Таким чином, еверолімус є добре вивченим препаратом, ефективним при таких новоутвореннях, як РМЗ (дослідження BOLERO), нирковоклітинний рак (дослідження RECORD), нейроендокринні пухлини (дослідження RADIANT), неходжкінські лімфоми (дослідження PILLAR), гепатоцелюлярний рак (дослідження EVOLVE), рак шлунка (дослідження GRANITE). Окрім того, у перспективі еверолімус можна застосовувати у лікуванні хвороб накопичення глікогену, хвороби Альцгеймера, а також патологічних станів, пов'язаних зі старінням.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

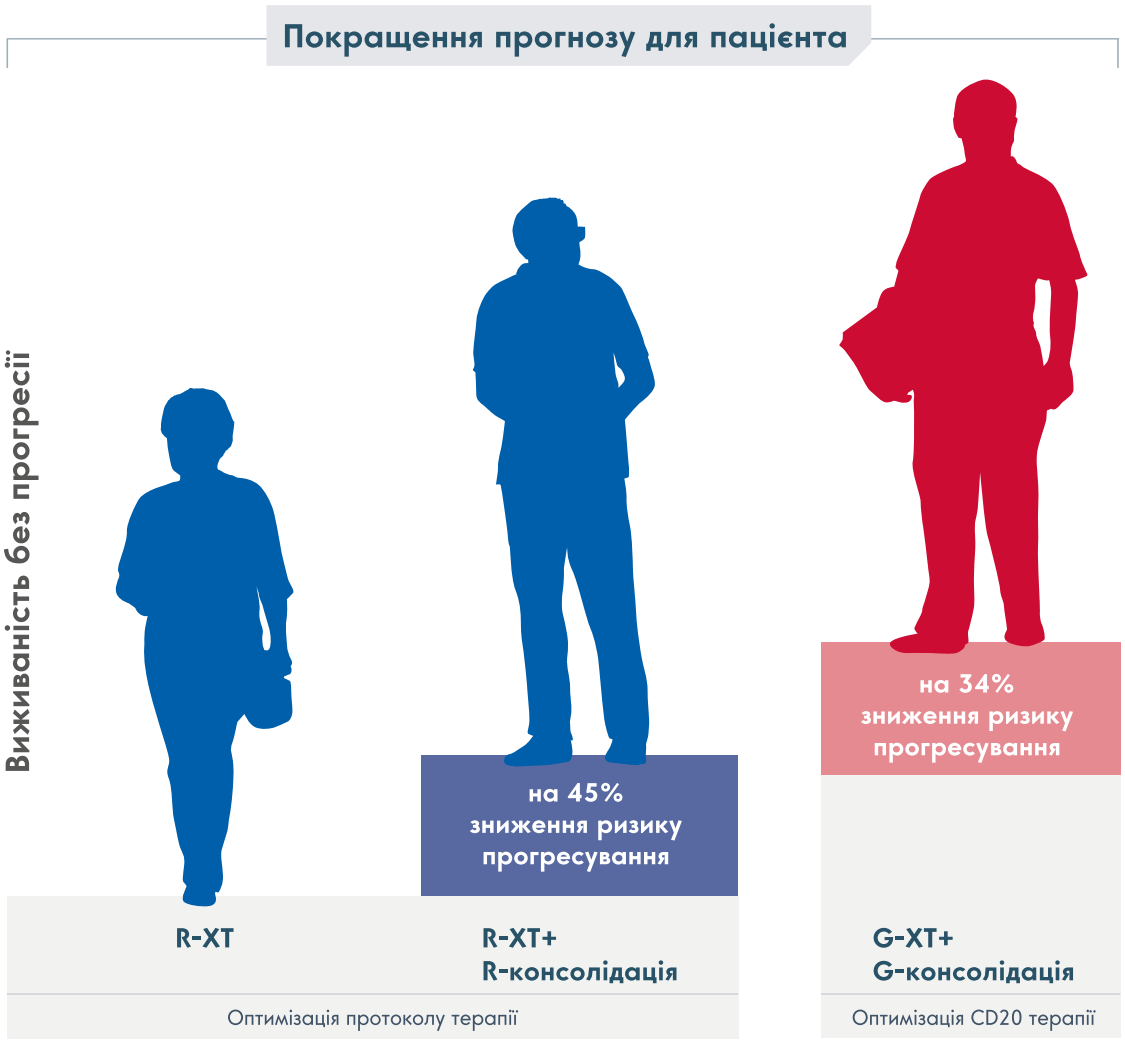
Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Еверолімус-Віста («Віста», Іспанія/Чилі/Україна), який містить 2,5; 5 або 10 мг діючої речовини в одній таблетці. Еверолімус є селективним інгібітором основної серинтреонінкінази, активність якої підвищується при розвитку низки онкологічних захворювань. Еверолімус зв'язується з внутрішньоклітинним білком FKBP-12, утворюючи комплекс, який пригнічує функціонування сигнального шляху mTORC1. Це, у свою чергу, перешкоджає трансляції та синтезу білків. Еверолімус також знижує вміст фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), який посилює процеси ангіогенезу у пухлині, гальмує ріст і проліферацію пухлинних клітин, знижує гліколіз у солідних пухлинах *in vitro* та *in vivo*.

Еверолімус широко застосовують у лікуванні ER-позитивного HER2-негативного РМЗ разом з екземестаном, нирковоклітинної карциноми після невдачі лікування сунітинібом чи сорафенібом, прогресивних нейроендокринних пухлин підшлункової залози у комбінації з екземестаном, субепендимальної гігантоклітинної астроцитоми (C. Arena et al., 2019).

Ретроспективний аналіз J. Bajpai та співавт. (2016) включав дані 41 пацієнтки з метастатичним РМЗ, у яких було зафіксовано рецидив або прогресування захворювання на тлі лікування інгібіторами ароматази. Медіана віку учасниць становила 55 років, у 73% було виявлено вісцеральні метастази, і у 73% – ≥2 ділянок метастазування. 30 (73%) пацієнток підлягали попередньому лікуванню трьома лініями терапії, а саме інгібіторами ароматази (100%), тамоксифеном (94%), фулвестрантом (39%) та хіміотерапевтичними препаратами (100%), а 11 (27%) хворих – лише препаратами першої або першої та другої лінії. Часткову відповідь на лікування відзначено у 30% випадків, а пролонговану стабілізацію хвороби – у 38% випадків. Медіана виживаності без прогресування становила 22 тижні (5 міс). Автори зробили висновок, що еверолімус є ефективним препаратом для лікування ER-позитивного РМЗ у пацієнток, яким проводили попереднє багатоетапне лікування.

ГАЗІВА® – *ТЕПЕР СХВАЛЕНА* У 1 ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ ФЛ



з 3-х пацієнтів з ФЛ, які отримували в 1 лінії терапії режими на основі ритуксимабу і мали рецидив протягом 2-х років, один міг би залишатись в ремісії, якби отримав в 1 лінії терапії ГАЗІВА® + ХТ

Консолідуюча терапія ФЛ ритуксимабом у пацієнтів, які відповіли на індукцію ритуксимаб+ХТ, зменшує ризик прогресії або смерті в порівнянні зі спостереженням (дослідження PRIMA)[4]. ГАЗІВА®+ХТ з наступною консолідацією надалі збільшує виживаність без прогресії в порівнянні з аналогічним ритуксимаб-вмісним режимом (дослідження GALLIUM)[2]

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу ГАЗІВА®(GAZYVA®)

Склад: 1 флакон містить 1000мг/40мл обінутузумабу. **Фармакотерапевтична група.** Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. ***Показання.*** У комбінації із хлорамбуцилом для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування та мають супутні захворювання, що унеможливлює проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах. *У комбінації з хіміотерапією з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва при досягненні відповіді показана для лікування пацієнтів з попередньо не лікованою поширеною фолікулярною лімфомою.* У комбінації з бендамустином з наступною підтримуючою терапією препаратом Газіва для лікування пацієнтів з ФЛ, які не відповіли на лікування ритуксимабом або захворювання яких прогресувало протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом *або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб.* ***Протипоказання.*** Реакції підвищеної чутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. ***Особливі групи пацієнтів.*** *Пацієнти літнього віку.* Корекція дози не потрібна. *Діти.* Дані відсутні. *Вагітність.* Не слід вводити вагітним жінкам. *Годування груддю.* Рекомендувати відмовитися від годування груддю. ***Спосіб застосування та дози. При ХЛЛ. Комбінація з хлорамбуцилом.*** *Цикл 1.* Доза 1000 мг, яку вводять протягом 1-го і 2-го дня (або протягом 1-го дня), 8-го і 15-го дня першого 28-денного циклу. *Цикли 2-6.* Доза становить 1000 мг, яку вводять протягом 1-го дня кожного циклу. При ФЛ. Комбінація з бендамустином. *Цикл 1.* Доза -1000 мг, в 1, 8, 15 дні першого 28-денного циклу. *Цикли 2-6.* Доза - 1000 мг, в 1 день кожного 28-денного циклу. *Підтримуюча терапія* - по 1000 мг у монорежимі кожні 2 місяці протягом двох років або до прогресування захворювання. ***Побічні реакції.*** Дуже часто (≥1/10): інфекція *верхніх* дихальних і *сечовивідних* шляхів, *пневмонія*, кашель, синусит, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, біль у лімфатичному вузлі, анемія, артралгія, гіпертермія, астенія, інфузійні реакції. Часто (≥1/100 до <1/10) – назофарингіт, герпес, риніт, фарингіт, інфекції легень і сечових шляхів, грип, синдром лізису пухлини, гіперурикемія, депресія, гіперемія очей, фібриляція передсердь, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, закладеність носа, ринорея, алопеція, свербіж, нічне потіння, екзема біль у спині, біль в кістках і м'язах, дизурія, нетримання сечі, лейко-нейтропенія, збільшення маси тіла. ***Термін придатності.*** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник**. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГАЗІВА®, затвердженого Наказом МОЗ України №1920 від 22.10.2018.
2. Marcus R. et al. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344
3. Hiddemann W et al.J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404
4. Marcus R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4579–4586.
5. Hiddemann W, et al. Blood 2005; 106:3725–3732
6. Trotman J. et al. Hematological Oncology. Vol.35, issue S2. June 2017.
7. Pott C. et al. 58th Annual Meeting of ASH. Dec. 2016; abstr. 613
8. Salles G. et al. The Lancet. Vol 377, issue 9759, P42-51, Jan. 2011.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.
Інформація наведена в скороченому вигляді.
Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ГАЗІВА®, затверджено Наказом МОЗ України №1920 від 22.10.2018. РС № UA/14232/01/01.
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарата ви можете за контактним реквізитами офіса або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.

ТОВ «Рош Україна»
м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 44 354 30 40, факс: +380 44 354 30 41.
www.roche.ua.

GAZYVA® obinutuzumab

UA/GAZY/1812/0016