



СПІЛКА
ОНКОУРОЛОГІВ
УКРАЇНИ

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

23-25 апреля в г. Киеве состоялась VI Международная научно-практическая конференция «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей» – форум, который на протяжении многих лет остается уникальной площадкой, созданной для популяризации инновационных идей, обобщения научных достижений и обмена опытом между ведущими специалистами в области урологии и нефрологии из различных регионов Украины, а также их коллегами из стран ближнего и дальнего зарубежья.



В рамках торжественного открытия конгресса главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский от лица организаторов мероприятия поприветствовал всех присутствующих и выразил надежду на то, что эта конференция станет очередной ступенью на пути развития системы оказания медицинской помощи больным урологического, нефрологического и онкологического профилей в нашей стране. Вслед за Эдуардом Стаховским с приветственной речью выступили директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник и член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), руководитель отдела рентген-эндоурологии и литотрипсии, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Возианов. После этого представители Ассоциации онкоурологов Украины (АОУУ) – кандидат медицинских наук Петр Семенович Вукалович, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко и кандидат медицинских наук Юрий Васильевич Витрук – отметили весомый вклад Эдуарда Стаховского в развитие украинской урологии и онкоурологии и провели церемонию награждения лауреата дипломом и памятным знаком, присуждаемым АОУУ выдающимся отечественным ученым, которым своим трудом и достижениями удалось повысить авторитет страны на международном уровне.

Молекулярная и генетическая урология



Ведущий научный сотрудник отдела онкоурологической патологии с группой лучевой терапии ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь), кандидат медицинских наук Александр Игоревич Ролевич посвятил выступление мутации гена FGFR3 при раке мочевого пузыря (РМП). По словам докладчика, одной из основ-

ных проблем в лечении пациентов с РМП без мышечной инвазии, количество которых в Беларуси достигает 59%, является частое прогрессирование онкологического процесса (20-30% случаев), ассоциирующееся со снижением показателя выживаемости. В то же время ведущим методом лечения больных мышечно-инвазивным РМП остается радикальная цистэктомия – травмирующая операция с достаточно высоким риском развития осложнений (до 50% случаев), а также риском прогрессирования заболевания и смертности больных в 40-50% случаев. Александр Ролевич указал на то, что несовершенство имеющихся в арсенале онколога методов (клинических и морфологических) определения прогноза и выбора тактики лечения больных РМП послужило толчком для активного поиска и изучения биомаркеров прогрессии заболевания и его ответа на лечение. В частности,

в настоящее время в роли потенциальных биомаркеров при РМП рассматриваются маркеры пролиферации (PCNA, Ki67, MIB1), апоптоза (BCL2, BAX, FAS), гены-супрессоры опухоли (TP53, p15, p16, p21, p27, p63, Rb, TSC1, PTEN), факторы роста и их рецепторы (FGFR3, EGFR/ERBB1, VEGF, AFGF/FGF1, BFGF/FGF2, TGFβ1, EPHA2, HER2), онкогены (HRAS, MDM2, MYC, PAX5, IMP3), рецепторы гормонов (AR, ER, PR), молекулы адгезии (Е-кадгерин, CD44, CD24, тетранектин), теломераза и ряд других. Одним из них является FGFR3 – рецептор фактора роста фибробластов, обладающий тирозин-киназной активностью. Рецепторы, относящиеся к этому семейству, регулируют процесс пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток в период эмбриогенеза. При этом генеративные мутации FGFR3 обуславливают формирование ахондроплазии, а соматические встречаются при РМП (до 60% случаев), раке шейки матки, множественной миеломе, себорейном кератозе. Также Александр Ролевич уделил внимание вопросам патогенеза РМП, отметив, что в настоящее время мутация FGFR3 считается маркером более благоприятного пути развития патологического процесса при РМП, но ее прогностическая значимость остается неуточненной. Кроме того, докладчик поделился результатами исследования, проведенного на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», которое было посвящено изучению взаимосвязи между мутационным статусом гена FGFR3 и прогрессированием РМП.

Результаты, полученные в исследовании указывают, что мутационный статус FGFR3 может быть маркером благоприятного прогноза в подгруппе больных с опухолями T1HG, а также у пожилых пациентов с мышечно-инвазивным РМП, леченных консервативно.

Совокупный анализ результатов этого наблюдения привел авторов к выводу о том, что изолированное определение мутационного статуса FGFR3, вероятнее всего, не может быть использовано в составлении прогноза при РМП, но может оказаться полезным как один из компонентов панели биомаркеров.



Анна Дубровская (Национальный центр радиационных исследований в онкологии, г. Дрезден, Германия) коснулась вопросов радиационной терапии и особенностей раковых стволовых клеток (PCK). Выступающая отметила, что, несмотря на то что совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований позволило значительно улучшить прогноз последних, рак различной локализации по-прежнему остается одной из основных проблем в современной медицине. Исследования последних лет показали, что ведущими причинами неудач в лечении рака являются морфофункциональная гетерогенность, а также генетическая нестабильность опухолевых клеток. Эти факторы

обуславливают недооценку роли минорных клеточных популяций, в частности PCK, в прогрессировании и формировании резистентности заболевания к терапии, при определении характеристик опухоли на основании морфологического исследования материала, полученного в результате однократной биопсии. До недавнего времени существовало 2 модели, объясняющие гетерогенность раковых клеток, которые впоследствии были объединены в общую концепцию: стохастическая (предполагающая возможность развития опухоли из любой клетки, подвергшейся влиянию клеточного микроокружения, эпигенетическим изменениям или мутациям) и иерархическая (согласно которой только ограниченный пул PCK обладает достаточным опухолевым потенциалом для формирования первичной опухоли или ее рецидивирования после проведенной терапии). На сегодняшний день идентифицированы несколько маркеров PCK, которые могут быть определены у пациентов с раком простаты – CD44, CD133, интегрин α2β1, ALDH. Кроме того, доказано, что концентрация PCK в опухоли обратно коррелирует с вероятностью излечения больного в результате применения радиотерапии, что может быть использовано при выборе тактики лечения пациента. Однако применение данного показателя в качестве индикатора радиорезистентности опухоли затруднено тем, что популяция PCK эволюционирует в результате влияния различных факторов (концентрации кислорода, питательных веществ, ростовых факторов, интерлейкинов и металлопротеиназ, секретируемых стромальными клетками, проводимой терапии), которые изменяют их опухолевый потенциал и палитру характерных биомаркеров. В основе резистентности PCK к радиотерапии лежит повышенная способность этого пула клеток к репарации ДНК за счет активации специфических внутриклеточных сигнальных путей (ATM/ATR, Notch и др.) и предупреждения оксидативного повреждения ДНК радикалами кислорода, образующимися в ходе проведения радиотерапии.

Анна Дубровская отметила перспективность применения радиосенситизаторов, которые повышают чувствительность PCK к действию радиотерапии, что позволяет уменьшить дозу облучения и связанные с ней побочные эффекты.

Докладчица представила результаты собственного наблюдения in vivo, показавшего, что клетки рака простаты, обладающие повышенной активностью альдегиддегидрогеназы (ALDH), являются PCK, а повышенная экспрессия гена ALDH1A1 в раковых клетках может служить маркером радиорезистентности опухоли. В то же время использование ингибиторов WNT/β-катенин сигнального пути, гиперактивация которого в опухолевых клетках приводила к гиперэкспрессии гена ALDH1A1, а также непосредственных ингибиторов ALDH, позволили повысить чувствительность опухоли к радиотерапии.

Продолжение на стр. 32.

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

Продолжение. Начало на стр. 31.

Актуальные вопросы диагностики заболеваний мочевой системы



Профессор кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Елена Михайловна Ухаль остановилась на особенностях диагностики и лечения опухолевидных образований мочеточника и забрюшинного пространства. По словам профессора, в настоящее время в клинике университета основными метода-

ми обследования пациентов с опухолями мочеточника и забрюшинного пространства являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография, ультразвуковое и гистологическое исследование. При этом используется модифицированный протокол проведения МСКТ, который позволяет воссоздавать 3D-, сагиттальные, коронарные и криволинейные реконструкции; производить расчет степени обструкции мочеточника; предусматривает использование сплит-болус методики для оценки сосудистых конфликтов, полипозиционного сканирования на отсроченных снимках; обследование пациента в динамике, в том числе через 1 нед – 1 мес. Елена Ухаль отметила, что более широкое использование современных визуализационных методов исследования привело к росту количества случаев диагностированной острой обструкции почки с выраженным повышением внутрилоханочного давления, которая сопровождается повышенным риском формирования урином, в том числе самопроизвольных. После этого докладчица представила серию снимков органов мочевой системы и забрюшинного пространства, выполненных в соответствии с модифицированным протоколом МСКТ, которые наглядно продемонстрировали его преимущества перед стандартной техникой проведения данной процедуры; а также указала на то, что при невозможности осуществления биопсии опухоли под контролем ультразвука (при отсутствии акустического окна, высоком риске повреждения кишечника, межреберном доступе, необходимости тщательного контроля эффективности процедуры и гемостаза) целесообразно выполнять биопсию с наведением при помощи компьютерной томографии. Елена Ухаль подчеркнула, что усовершенствование протокола МСКТ, осуществленное на базе кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, открыло более широкие возможности для проведения неинвазивной/малоинвазивной дифференциальной диагностики опухолевидных заболеваний мочеточника и забрюшинного пространства, а также повысило точность оценки состояния стенки мочеточника и парауретральной клетчатки. При этом у пациентов с псевдоопухолевыми заболеваниями мочеточника обследование должно проводиться в динамике, в том числе спустя непродолжительное время (через 7-10 сут), а у некоторых больных с папиллярными новообразованиями мочеточника с целью соблюдения абластики и устранения инфраренальной обструкции оправдано выполнение трансуретральной резекции опухоли.



Сергей Иванович Бойчук (Национальный институт рака) рассказал о возможностях использования Bone-TRAP-5b в рамках ранней диагностики костных метастазов у пациентов с почечноклеточным раком (ПКР). Докладчик указал на то, что в настоящее время костные метастазы у больных ПКР занимают второе место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких, при этом у 30% людей первичная опухоль почки диагностируется одновременно с костными метастазами. Согласно данным наблюдений средняя выживаемость пациентов с ПКР составляет 6-12 мес, а 5-летняя выживаемость – менее 10%. Кроме того, ПКР отличается низкой химио- и радиочувствительностью,

высоким метастатическим потенциалом. В лечении костных метастазов ПКР в настоящее время применяются различные хирургические (радикальные и паллиативные), а также консервативные (бисфосфонаты, лучевая и иммунотерапия) методики, среди которых наиболее эффективной является радикальное хирургическое лечение – сегментарная резекция кости с эндопротезированием. Далее Сергей Бойчук перешел к рассмотрению возможности применения Bone-TRAP-5b в определении повреждений костной ткани при костных метастазах ПКР на доклиническом этапе.

Bone-TRAP представляет собой 5b-изоформу тартрат-резистентной кислой фосфатазы – фермента, синтезирующегося исключительно остеокластами в процессе резорбции костной ткани. Bone-TRAP-5b выгодно отличается от других маркеров метаболизма костной ткани.

Концентрация этого фермента в сыворотке крови повышается за 2-6 мес до подтверждения наличия метастазов в костях методом сцинтиграфии, показатель Bone-TRAP-5b не зависит от функционального состояния почек и печени, а его дискриминационный уровень – от гормонального статуса организма. В завершение выступления Сергей Бойчук поделился результатами наблюдения, организованного на базе Национального института рака, в рамках которого пациенты с ПКР после нефрэктомии или резекции почки были разделены на тех, у кого были обнаружены костные метастазы (в лечении наряду с адъювантной терапией получали бисфосфонаты), и лиц без костных метастазов. Те больные, у которых отсутствовали костные метастазы, были рандомизированы на 2 группы: основную, в которую вошли лица с повышенным уровнем Bone-TRAP-5b (получали адъювантную терапию в комбинации с бисфосфонатами) и нормальными показателями Bone-TRAP-5b (только адъювантная терапия), а также контрольную группу (адъювантная терапия). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что у больных ПКР после радикального хирургического лечения Bone-TRAP-5b может использоваться в качестве прогностического маркера ранней диагностики костных метастазов (специфичность методики – 90,4%, чувствительность – 85%), а также эффективного индикатора при мониторинге и определении длительности лечения бисфосфонатами у данной категории пациентов.

Профилактика и лечение рака предстательной железы



Профессор Laurence Klotz (г. Торонто, Канада) обратил внимание слушателей на современные возможности превентивных стратегий, направленных на предупреждение развития рака предстательной железы (РПЖ), отметив, что это заболевание представляет серьезную медицинскую проблему для врачей и пациентов во всех регионах мира. По словам профессора, в рамках профилактики РПЖ в настоящее время чаще всего используются диета, предусматривающая ограничение калорийности рациона и изменение характера употребляемых продуктов, модификация образа жизни, а также медикаментозные средства: ингибиторы 5α-редуктазы, метформин, статины. Диета, помимо снижения массы тела, должна быть направлена на уменьшение содержания в рационе углеводов, исключение из рациона пережаренного мяса, а также восполнение пула микронутриентов в организме (изофлавоноидов, антиоксидантов, витамина D и др.). Суммируя данные проведенных исследований, Laurence Klotz отметил, что благоприятным влиянием на прогноз РПЖ обладает ограничение калорийности питания и физические упражнения (снижают риск формирования патологии), коррекция дислипидемии и прием метформина (обеспечивают снижение риска возникновения

агрессивных форм РПЖ), а также нормализация уровня витамина D в организме, в то время как наличие сахарного диабета, курение и прием высоких доз цинка способствуют увеличению частоты случаев развития агрессивного РПЖ. Значимым и научно подтвержденным аспектом профилактики РПЖ является высокая сексуальная активность. Согласно исследованиям, наименьшее число случаев РПЖ в преклонном возрасте зафиксировано у мужчин, у которых в возрасте от 20 до 40 лет частота эякуляций в неделю составляла 7 и более (Giles et al., 2003). Перейдя к рассмотрению вопроса химиопрофилактики данного заболевания, профессор проанализировал результаты исследований PCPT и REDUCE и указал на то, что ингибиторы 5α-редуктазы целесообразно использовать в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне мониторинга уровня простатспецифического антигена (ПСА), поскольку эти препараты могут увеличить вероятность формирования высокодифференцированных форм РПЖ, а также в качестве средства химиопрофилактики у людей с повышенным риском данной онкологической патологии, которые настаивают на подобном назначении.

Профилактика РПЖ требует применения комплексного подхода, предусматривающего снижение калорийности питания, модификацию образа жизни (прогулки в быстром темпе 30 мин в день, подъем по лестнице, аэробные тренировки, сексуальная активность) и прием витамина D (1500 МЕ в день), которые могут быть дополнены назначением пациенту ингибиторов 5α-редуктазы (финастерид 5 мг или дутастерид 0,5 мг), низких доз статинов (аторвастатин 10 мг), ацетилсалициловой кислоты (81 мг), а также метформина (500-1000 мг/день).



Темой выступления доктора медицинских наук, профессора Гурама Георгиевича Каразанашвили (г. Тбилиси, Грузия) стало хирургическое лечение олигOMETASTATического РПЖ. По словам докладчика, ретроспективный обзор клинических наблюдений указывает на то, что радикальная простатэктомия может улучшить общую выживаемость и увеличить длительность безрецидивного периода у пациентов с РПЖ, метастазировавшим в регионарные лимфатические узлы, однако убедительных подтверждений этого факта до настоящего времени получено не было.

Отбор пациентов для проведения радикального хирургического вмешательства при олигOMETASTATическом РПЖ должен проводиться крайне тщательно, с определением консистенции, латеральных краев и подвижности простаты, а также ее расположения по отношению к прямой кишке и семенным пузырькам, которые могут быть оценены в ходе пальцевого ректального исследования и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Кроме того, Гурам Каразанашвили представил результаты собственного наблюдения в отношении эффективности радикального хирургического лечения пациентов с олигOMETASTATическим РПЖ. Критериями включения в исследование были хорошее общее состояние больных, наличие ≤2 костных метастазов, возможность достижения негативных хирургических границ в результате вмешательства, а также готовность пациентов к агрессивному лечению и повышенному риску формирования инконтиненции. Предоперационное обследование испытуемых предполагало проведение пальцевого ректального исследования, ТРУЗИ, радиоизотопного исследования костей скелета, магнитно-резонансной томографии, а также определение уровня ПСА. В частности, на фоне проведенного хирургического лечения только у 33% больных остаточный

уровень ПСА составлял >0,2 нг/мл. Таким больным, а также тем, у кого регистрировался биохимический рецидив опухоли, назначалась адьювантная терапия. Антиандрогенные препараты применялись в качестве инициальной терапии, а лучевая терапия в комбинации с гормональными средствами использовалась у больных с остаточным ПСА >0,2 нг/мл или с биохимическим рецидивом опухоли, который сочетался с позитивными хирургическими границами или локальным рецидивом рака. В целом адьювантную терапию получили только 33% пациентов, стрессовая инконтиненция развилась у 30% прооперированных, а случаев тотальной инконтиненции зафиксировано не было. Профессор подчеркнул, что при условии правильного отбора больных радикальное хирургическое вмешательство может рассматриваться как эффективный способ лечения олигометастатического РПЖ, в то время как проведение гормональной терапии можно отсрочить или избежать у большого количества пациентов.

Почечноклеточный рак



Открыл заседание **Эдуард Александрович Стаховский**, посвятивший свое выступление органосохраняющим хирургическим методикам лечения ПКР. По словам профессора, в последние годы в Украине отмечается рост заболеваемости ПКР, при этом в 70% случаев диагностируются малые опухоли (размером менее 4 см), тогда как на долю метастатических новообразований почки, сопровождающихся характерными симптомами заболевания, приходится около 30% эпизодов ПКР. На протяжении последних 40 лет методикой выбора в лечении данной когорты пациентов остается радикальная нефрэктомия, в результате использования которой 5-летняя выживаемость пациентов с локализованным раком почки достигает 75-95%, а с метастатическими формами заболевания – 40-80%. Профессор указал на то, что, несмотря на внедрение в практику методов ранней диагностики ПКР и проведение своевременного лечения, на протяжении последних лет регистрируется снижение показателя общей выживаемости в данной группе пациентов, что, вероятно, связано с возросшей частотой случаев хронической почечной недостаточности (ХПН), возникающей в результате удаления почки, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Сердечно-сосудистая патология, анемия, остеопороз и другие осложнения ХПН, безусловно, крайне негативно отражаются на прогнозе пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию. По словам докладчика, резекция почки, в отличие от нефрэктомии, предупреждает развитие ХПН и ассоциирующихся с ней метаболических и гормональных нарушений, тем самым повышая общую выживаемость больных ПКР. Эдуард Стаховский привел результаты крупных зарубежных клинических исследований, указывающих на то, что у больных с ПКР на стадиях ≥T1b-T3a онкологические результаты резекции почки и нефрэктомии сопоставимы, а размер опухоли или стадия заболевания не могут быть использованы в качестве критериев выбора тактики оперативного лечения в данной группе больных. Исследование, осуществленное на базе Национального института рака, продемонстрировало, что на роль подобного критерия может претендовать показатель объема функционирующей почечной паренхимы. Также профессор подчеркнул, что обязательными условиями для проведения процедуры резекции почки являются абластика и радикализм хирургического вмешательства (выделение и прекращение кровообращения в опухоли, удаление новообразования и «параопухолевой» жировой клетчатки, лимфатических узлов при их увеличении, а также надпочечника при опухолях верхнего полюса почки), а открытая резекция почки в настоящее время остается методикой выбора в лечении ПКР.

На сегодняшний день при наличии необходимых условий методикой выбора в лечении больных ПКР является резекция почки, поскольку она обладает рядом преимуществ перед радикальной нефрэктомией – максимально сохраняет почечную паренхиму, клубочковую фильтрацию и функцию почки, а также обеспечивает более высокие показатели общей выживаемости в данной группе пациентов.



Кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский (Национальный институт рака) затронул вопросы таргетной терапии ПКР, отметив, что в настоящее время на долю метастатической формы (МПКР) приходится порядка 20-30% всех случаев ПКР, а 5-летняя выживаемость пациентов с МПКР достигает всего 8-10%. Александр Стаховский подчеркнул, что, осуществляя выбор стартовой терапии МПКР (циторедуктивная нефрэктомия или таргетная терапия), необходимо принимать во внимание не только особенности новообразования, но и состояние больного: наличие первичной опухоли, распространенность процесса, прогностические факторы, гистологическое строение опухоли, коморбидную патологию, реакцию пациента на побочное действие препаратов, его возраст, физический статус и финансовые возможности. Выступающий отметил, что с появлением в онкоурологии новых лекарственных средств (интерферонов-α, высоких доз интерлейкина-2, сорафениба, сунитиниба, бевацизумаба, эверолимуса, пазопаниба) медиана выживаемости больных возросла с 13-18 до 19-26 мес. Затем докладчик перешел к рассмотрению проблемы резистентности МПКР к ингибиторам VEGF (фактора роста эндотелия сосудов)

и стратегии выбора первой линии терапии МПКР, указав на то, что сунитиниб может быть использован во всех группах риска по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) и при любом гистологическом варианте ПКР. При этом у пациентов низкого и умеренного риска по шкале MSKCC применение сунитиниба более предпочтительно в сравнении с интерфероном-α, поскольку ассоциируется с увеличением медианы беспродвижной выживаемости с 5 до 11 мес соответственно согласно данным R.J. Motzer и соавт. Также Александр Стаховский остановился на результатах исследования COMPARZ, доказавшего преимущества сунитиниба перед пазопанибом в составе первой линии терапии МПКР, которые выражались в увеличении медианы беспродвижной и общей выживаемости (9,5 против 8,4 мес и 29,3 против 28,4 мес соответственно), а также AVOREN, доказавшего большую эффективность комбинации бевацизумаб + интерферон-α в сравнении с плацебо + интерферон-α. В случае рефрактерности опухоли к первой линии лечения с использованием иммунотерапевтических средств больному могут быть назначены сорафениб, пазопаниб или акситиниб, а при устойчивости к ингибиторам VEGF – сорафениб, эверолимус, акситиниб. В частности, докладчик отметил, что, по результатам исследования AXIS, назначение пациентам

Продолжение на стр. 34.





ЕФЕКТИВНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ

МНKK

Затверджено в 2008*

СПТТ

Затверджено в 2008*

НППЗ

Затверджено в 2011*

Сутент затверджений для:

- Першої лінії терапії МНKK з підтвердженою ефективністю відповідно до показників: **ВБП – 11 міс., ЗВ – 26,4 міс., ЧОВ – 47%¹**
- Лікування СПТТ, після неефективної терапії іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості, що демонструє **4-х кратне збільшення медіани часу до прогресії порівняно з плацебо²**
- Лікування неоперабельних / метастатичних, добре диференційованих НППЗ з прогресуванням захворювання у дорослих, що показує **збільшення ВБП вдвічі³**

МНKK – метастатична нирково-клітинна карцинома, СПТТ – стромальні пухлини травного тракту, НППЗ – нейроендокринні пухлини підшлункової залози, ВБП – виживаність без прогресії, ЗВ – загальна виживаність, ЧОВ – частота об'єктивної відповіді

Література: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584-90. 2. Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-38. 3. Raymond E, Laetitia D, Raoulet J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13. 4. Nakaz MO3 України від 15.02.2008 №77. 5. Наказ МОЗ України від 18.08.2011 №520.

СУТЕНТ (сунитиніб), капсули по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг. По 7 капсул у блистері, по 4 блистери у картонній коробці. КОРТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання для застосування. Лікування розповсюдженої або метастатичної форми нирково-клітинної карциноми (МНKK); стромальних пухлин травного тракту (СПТТ), після неефективного лікування іматинібом мезилатом внаслідок резистентності або непереносимості, неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози (НППЗ) з прогресуванням захворювання у дорослих, дослід застосування Сутенту як препарату лікування першої лінії при НППЗ обмежені. **Противопоказання:** Підвищена чутливість до сунитинібу малату або будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Лікування Сутентом повинні розпочинати лікар з доквідом застосування протипухлинних препаратів. Рекомендована доза Сутенту для лікування СПТТ та МНKK – 50 мг перорально 1 раз на день протягом 4 тижнів з подальшими періодами відпочинку тривалістю 2 тижні (схема 4/2), що загалом складає один цикл лікування тривалістю 6 тижнів. Для лікування НППЗ рекомендована доза Сутенту – 37,5 мг перорально 1 раз на день. До курсу лікування не входить запланований період відпочинку. **Локальні реакції:** ниркова недостатність, серцева недостатність, емболія легеневої артерії, перфорация кишкового тракту та крововилив, зниження апетиту, зміна сприйняття смаку, артеріальна гіпертензія, стомованість, порушення з боку ШКТ, знебарвлення/жовтушність шкіри, синдром долонно-підшолової еритродизестазії, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лімфопенія, лейкопенія, гіпергікемія, дисгікемія, базисна, головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, гіперстезія, депресія, посижена сльозотеча, набряк лопок, прилипки, носові кровотечі, задишка, біль у роті і горлі, кашель, задишка при навантаженні, сухість слизової носа, насипання рідкого а плевральній порожнині, закладеність носу, діарея, афтний стоматит, нудота, блювота, запор, біль у кінці, газуврання, гастрофодобальна рефлюксна хвороба, дисфазія, езофагіт, кровоточивість ясен, ками у роті, свербіж, біль у правій кишці, геморої, відрачування, панкреатит, алергія, ураження шкіри, біль у кінцівках, млягість, артралгія, м'язові спазми, біль у спині, слабкість м'язів, хроматурія, озноб, гарячка, біль у грудях, грипоподібний стан, зменшення/порушення фракції викиду, зниження маси тіла, підвищення рівня ліпази, КФК, амілази, АСТ, АЛТ, підвищення рівня креатиніну у крові, підвищення рівня сечової кислоти крові, підвищення діалітичної шкали, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри, абсцес, веруни інфекції, бактеріальні інфекції, грибові інфекції, сепсис/септичний шок(бачь детальну інструкцію). **Особливості застосування.** Застосування препарату у вагітних не вивчалось. Безпечно у ефективність застосування Сутенту у пацієнтів дитячого віку не досліджували, тому застосування дітям препарат не рекомендовано. На час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами і виконання робіт, що потребують концентрації уваги.(Бачь детальну інструкцію) **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування Сутенту з потужними інгібіторами СР3А4, кетоназолом у 49% і 51% випадків, відволікло, призвело до підвищення значень Сплах і АЛС. Сунитиніб - основні активні метаболіти, після прийому разової дози Сутенту у здорових добровольців. Застосування Сутенту разом з іншими інгібіторами СР3А4 (наприклад, ритонавіром, тракозолом, критриноміном, кларитрономіном, граїфуртоном) може підвищити концентрації сунитинібу. Спленічне застосування Сутенту зі стимулятором СР3А4, сифаміном у 23% і 48% випадків, відволікло, спричинило зниження значень Сплах (максимальна концентрація) і АЛС (площа під кривою, концентрація - час) комплексу (Сутент + основні активні метаболіти), після прийому разової дози сунитинібу здоровими добровольцями. Застосування Сутенту разом з іншими стимуляторами СР3А4 (наприклад, даксаметазоном, Фенітоном, кларбазолом, рифампіном, фенобарбітолом, або Нірегіст рибозитом (відомий також, як завіроб) може знизити концентрації сунитинібу. **Фармакологічні властивості:** Сунитиніб одночасно інгібує багато рецепторів тирозинкінази (RTKs), що беруть участь у рості пухлин, неангіогенезі, а також метастатичному прогресуванню пухлин. Сунитиніб - інгібітор рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGF-α,β), рецептора фактора росту ендотелію судин (VEGF-1,2,3), рецептора фактора стовбурових клітин (KLT), Tpo-подібної тромбоїдази-3, рецептора фактора колонієтворення (CSF-1), а також рецептора гіпального нейрофірочного фактора (RET). **Категорія відпуску:** за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів: Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/7785/01/01, № UA/7785/01/02, № UA/7785/01/03, № UA/7785/01/04 від 18.01.2013 р., наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2014 № 730



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова,12, «Горизонт Парк» бізнес-центр, 12-13 поверх. Тел. (044) 291-60-50



Щоб кожен день мав значення

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

Продолжение. Начало на стр. 31.

сорафениба после сунитиниба в сравнении с акситинибом ассоциировалось с более низкой медианой беспрогрессивной выживаемости, но более высоким средним показателем общей выживаемости. В то же время данные, полученные в ходе исследования RECORD-3, свидетельствовали о более высокой эффективности последовательности сунитиниб-эверолимус в сравнении с эверолимус-сунитиниб (медиана общей выживаемости 32 против 22,4 мес соответственно). Сравнение эффективности последовательностей сорафениб-сунитиниб (1-я группа больных) и сунитиниб-сорафениб (2-я группа), проведенное в рамках исследования SWITCH, в котором приняли участие пациенты, ранее не получавшие системной терапии, не выявило существенных различий. Общая беспрогрессивная выживаемость была несколько большей во 2-й группе (14,9 против 12,5 мес), а общая выживаемость — в 1-й группе (31,5 против 30,2 мес соответственно). Рассматривая варианты лечения пациентов, у которых на фоне применения второй линии терапии констатировалась прогрессия опухолевого процесса, докладчик указал на то, что на текущий момент ни за одним из таргетных агентов не закреплен статус препарата выбора для третьей линии терапии МПКР. Согласно ретроспективным исследованиям при использовании режима ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF — ингибитор протеинкиназы mTOR — ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF средняя продолжительность общей выживаемости больных составляет 7–28,2 мес, а беспрогрессивная выживаемость — 4,7–11,3 мес. При этом было доказано, что чувствительность к первой линии терапии ингибиторами VEGF является прогностическим фактором общей выживаемости больных МПКР. В завершение Александр Стаховский отметил, что, несмотря на то что в некоторых случаях таргетная терапия может быть использована в неоадьювантном режиме, благодаря чему удается сохранить функцию почек, уменьшить размер первичной опухоли, провести оценку ответа на лечение, повлиять на метастазы и микрометастазы, тем самым уменьшив локальную распространенность новообразования, роль циторедуктивной нефрэктомии в процессе курации пациентов остается критической. В то же время применение таргетной терапии в адьювантном режиме для местнораспространенных резектабельных форм МПКР на сегодняшний день не получило достаточных доказательств.



Профессор кафедры урологии медицинского университета Апстейт (г. Сиракузы, США), доктор медицинских наук Геннадий Братславский обратил внимание слушателей на проблему циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии у пациентов с МПКР, отметив, что выполнение циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с терапией интерфероном-α в данной

группе способствует увеличению выживаемости в сравнении с изолированным назначением интерферона-α, однако вопрос селекций больных для проведения подобного лечения по-прежнему остается открытым. В частности, в настоящее время в Европе проводят 2 клинических исследования, посвященных изучению роли циторедуктивной нефрэктомии в лечении пациентов с МПКР — EORTC и CARMENA. В первом из них сравнивается эффективность последовательности сунитиниб — нефрэктомия с назначением сунитиниба после удаления почки, а во втором — изолированного применения таргетной терапии (сунитиниб) с циторедуктивной нефрэктомией и последующим лечением сунитинибом. Затем Геннадий Братславский остановился на современной прогностической модели, позволяющей оценить целесообразность проведения нефрэктомии при МПКР, указав на то, что она не может быть использована в группе пациентов с метастазами ПКР, выявленными синхронно с опухолью почки. Согласно данным проведенных наблюдений

медиана общей выживаемости в группе больных с коротким периодом от момента постановки диагноза МПКР до начала таргетной терапии (менее 1 года) составляет 16,7 мес. Кроме того, докладчик привел результаты многочисленных исследований, указывающих на то, что показатели беспрогрессивной и общей выживаемости после циторедуктивной нефрэктомии коррелируют с объемом удаленной опухоли и являются наиболее высокими у больных, у которых в ходе хирургического лечения было удалено суммарно более 95% опухолевой ткани. В то же время при невозможности удаления ≥90% опухоли, встречающейся на фоне обширного метастазирования ПКР, выполнение циторедуктивной нефрэктомии не оказывает значимого влияния на прогноз заболевания. Схожие данные были получены в ходе масштабного исследования L. Angela и соавт. (2011) — у пациентов с ПКР и множественными метастазами, появившимися после установления первичного диагноза рака почки: на фоне полного удаления первичной опухоли и всех метастатических очагов (циторедуктивная нефрэктомия + метастазэктомия) показатели канцерспецифической и общей 5-летней выживаемости были практически в 5 раз больше (около 50%) таковых у больных, не получивших хирургического лечения.

Анализ выживаемости пациентов с МПКР, которым была выполнена циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с метастазэктомией, показал преимущество данного подхода перед использованием любой доступной в настоящее время лекарственной терапии, в связи с чем возможность удаления первичной опухоли и метастатических очагов всегда должна рассматриваться онкологом, в том числе у пациентов с множественными метастазами ПКР различных локализаций.

Опухоли яичка



Киевский центр трансплантации костного мозга представляла **Ирина Степановна Коренькова** с докладом «Высокодозовая химиотерапия в лечении герминогенных опухолей яичка». По словам выступающей, герминогенные опухоли (ГО) яичка являются наиболее частыми опухолями у мужчин в возрасте 15–34 лет, ответственными за 10% случаев смертности от рака. В последние годы отмечается рост заболеваемости указанными новообразованиями, при этом существенного прироста за счет ранних стадий заболевания отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между увеличением частоты встречаемости этих опухолей и более активным скринингом/ранней диагностикой ГО. Ирина Коренькова указала на то, что около 20–30% пациентов с распространенными формами ГО яичка, а также около 40–50% больных из группы плохого прогноза по IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification Group) требуют проведения сальвадж-терапии. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в настоящее время существует несколько терапевтических опций для сальвадж-терапии рецидивов тестикулярного рака: терапия стандартными дозами препаратов с/без хирургического лечения (при первичной тестикулярной локализации опухоли, предшествующем полном ответе на терапию, низких значениях онкомаркеров и небольшом объеме образования), высокодозовая химиотерапия (ВДХТ) в комбинации с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (назначается пациентам с первичной внегонадной локализацией опухоли, при неполном ответе на предшествующее лечение, высоких значениях опухолевых маркеров), а также варианты лечения, используемые



в рамках клинических исследований. Затем докладчица перешла к рассмотрению прогностических факторов у больных метастатическими ГО яичка после неудачи первой линии терапии на основе цисплатина, отличий в длительности беспрогрессивной выживаемости у пациентов с ГО, относящихся к различным группам риска, а также стандартам второй линии терапии ГО. В частности, Ирина Коренькова указала на то, что все рекомендации в данной области базируются на результатах нерандомизированных исследований. На сегодняшний день во второй линии терапии ГО используются такие схемы, как VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин), VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин), TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), GOP (гемцитабин, оксалиплатин, паклитаксел). При этом убедительных данных в пользу эффективности ВДХТ по сравнению со стандартной химиотерапией получено не было. Так, результаты ретроспективного исследования A. Lorch (2011) показали преимущества ВДХТ перед стандартной химиотерапией в общей и беспрогрессивной выживаемости, тогда как результаты наблюдения G.V. Kondagunta и соавт. свидетельствовали о возможности достижения длительной беспрогрессивной выживаемости у пациентов, находящихся на стандартной сальвадж-терапии по схеме TIP. Также Ирина Коренькова остановилась на показаниях к ВДХТ, которые были разработаны экспертами в ходе 3-й европейской консенсусной конференции по диагностике и лечению ГО, проходившей в 2011 году в г. Берлине (Германия). Согласно рекомендациям ВДХТ может использоваться в первой линии терапии больных, имеющих распространенные метастазы ГО в печени, костях, головном мозге, и пациентов с недостаточно выраженным снижением уровня опухолевых маркеров. Кроме того, возможность проведения ВДХТ следует рассматривать у лиц с рецидивом ГО при нерезектабельном новообразовании или высоком риске неэффективности стандартного курса терапии (кроме I стадии заболевания с рецидивом после 1–2 курсов ВЕР — блеомицина, этопозид, цисплатина).

В настоящее время ВДХТ является потенциальной терапевтической опцией для пациентов с ГО, нуждающихся во второй или третьей линии терапии, которая в ряде случаев позволяет излечить больных с распространенными метастатическими и рефрактерными к другим видам лечения формами заболевания. При этом стандартные режимы ВДХТ включают использование высоких доз карбоплатина и этопозид в сочетании с ифосфамидом и паклитакселом или без них, а последовательная ВДХТ с несколькими циклами имеет преимущество перед однократным курсом ВДХТ.

Подготовил **Антон Пройдак**

31