Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

№ 3 (59)
2019 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія
Гематологія
Хіміотерапія

Резолюція Форуму експертів

Україна проти раку: національна програма онкологічного скринінгу

Читайте на сторінці **8**

Доктор медицинских наук, профессор
Алексей Ковалев

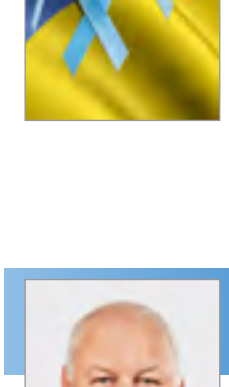
Вирусы человеческого рака

Читайте на сторінці **5**

Кандидат медичних наук
Юрій Вітрук

Сучасне лікування нирковоклітинного раку

Читайте на сторінці **29**



Доктор біологічних наук
Наталія Храновська

Персоналізований підхід в оптимізації лікування солідних пухлин

Читайте на сторінці **38**

Рекомендації

Множинна мієлома: огляд рекомендацій NCCN

Читайте на сторінці **21**

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)

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

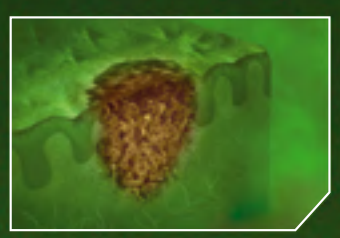
*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Тематичний номер
Виходить 5 разів на рік

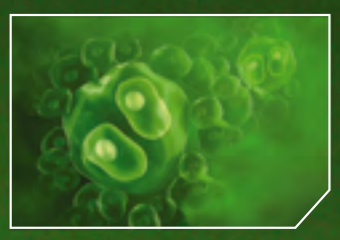
КІТРУДА®

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

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

Вирусы человеческого рака

Понятие «вирусы человеческого рака» к 70-м гг. XX века стало пользоваться настолько плохой репутацией, что об этих вирусах стало невозможно говорить вслух в приличном медицинском обществе.

Anders Valhne

Легче в биологии сделать открытие, чем получить за это признание.

Peyton Rous

А.А. Ковалев

В XX веке существовали три теории развития рака. Активно обсуждалась роль канцерогенов, онкогенных мутаций и онкогенных вирусов в возникновении злокачественных опухолей. Вирусную теорию развития рака не признавали более 40 лет.

Фильтрующиеся вирусы и рак

Фильтрующийся вирус был открыт профессором Д.И. Ивановским в 1892 г. Работая в Никитском ботаническом саду, он установил причину развития мозаичной болезни листьев табака. Используя фильтр Шамберлана – Пастера, содержащий неглазурованный фарфор, ученый получил бесклеточный фильтрат из больных табачных листьев и заразил этим фильтратом здоровые растения. Поскольку фильтрат не содержал клеток, профессор сделал вывод, что мозаичная болезнь вызывается токсинами или ядами. Позже выяснилось, что причиной болезни были вирусы, получившие название фильтрующихся. Формально Д.И. Ивановский был прав, поскольку латинское слово virus переводится на английский как poison – яд.

В 1908 г. датским ученым Vilhelm Ellerman и Oluf Bang впервые удалось вызвать лейкоз у птиц, заразив их вирусом эритробластоза. Этими исследованиями был заложен фундамент для работ Peyton Rous (Пейтона Роуса).

Peyton Rous

В 1909-1911 гг. Роус работал в Университете Рокфеллера (США). Случайно ему стало известно, что на одном из фермерских хозяйств все куры породы Plymouth Rock болеют саркомой мягких тканей. Такая же опухоль быстро появлялась и у здоровых птиц, попавших на ферму. Повторив эксперимент с фильтром Шамберлана – Пастера, Роус получил из опухоли больной курицы бесклеточный фильтрат, с помощью которого смог вызвать развитие саркомы *de novo* у здорового цыпленка, не перевивая ему культуру злокачественных клеток. Ученый объявил, что причиной развития опухоли у исследуемых птиц были вирусы (Rous P. A transmissible avian neoplasm. (Sarcoma of the common fowl). J. Exp. Med. 1910; 12: 696-705).

Год, когда Роус начал свои эксперименты, можно считать началом новой науки – вирусологии опухолей человека. Однако медицинское сообщество посчитало эксперименты Роуса курьезными и не научными. Сторонники теории вирусного канцерогенеза длительное время подвергались критике, в том числе и потому, что на протяжении десятилетий никак не удавалось найти вирус, вызывающий опухоли не у животных, а у человека. Роус впервые номинировался на Нобелевскую премию еще в 1926 г., но получил всемирное признание только в 1966-м, за 4 года до смерти.

Онкогенные вирусы человеческого рака

Поиски вирусов человеческого рака были неудачными, поскольку, как теперь известно, онкогенные вирусы в клетках опухоли не реплицируются и не образуют вирионы, их невозможно обнаружить обычными вирусологическими методами. Первый вирус опухоли человека – вирус Эпштейна – Барр (EBV), также известный как вирус герпеса человека 4 типа (HHV4), – был обнаружен только через 53 года после экспериментов Роуса. Энтони Эпштейн, Берт Ачонг и Ивонн Барр в 1964 г. использовали электронную микроскопию для обнаружения частиц этого вируса в клеточных линиях лимфомы Беркитта. Обнаружение EBV было случайным, так как большинство опухолевых клеток лимфомы содержат вирусную ДНК в непередаваемой эписомальной форме. С момента этих исследований прошло еще 30 лет, прежде чем Международное агентство по исследованию рака официально объявило, что EBV является доказанным человеческим канцерогеном.

Сегодня список вирусов, вызывающих опухоли у человека, остается небольшим. Известны семь вирусов человеческих опухолей: EBV, вирус гепатита B (HBV), вирус гепатита C (HCV), T-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1), папилломавирусы человека (HPV), вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV), и полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV). Они были открыты на протяжении 1964-2008 гг.

Онкогенные вирусы имеют различный клеточный тропизм. EBV является причиной большинства случаев лимфомы Беркитта, рака носоглотки, лимфопролиферативных заболеваний, некоторой части – болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом и лимфом желудочно-кишечного тракта. HBV ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, а HCV является флавовирусом и отвечает за развитие рака печени и некоторых лимфом. HTLV-1 вызывает T-клеточный лейкоз у взрослых, HPV – аногенитальный рак, рак шейки матки, полового члена, головы и шеи. KSHV является причиной саркомы Капоши, некоторых видов лимфом и редкого доброкачественного заболевания лимфатических узлов, проявляющегося гигантской ангиофолликулярной гиперплазией (болезнь Кастлемана). Последний представитель группы вирусов человеческого рака, внутриклеточный полиомавирус Меркеля (MCV), длительное время персистирует в фибробластах кожи и вызывает одноименную болезнь – нейроэндокринную карциному Меркеля.

Постоянно предпринимаются попытки расширить этот список, однако роль новых онкогенных вирусов в канцерогенезе человеческого рака остается неясной и противоречивой.

Фотография курицы Plymouth Rock, у которой после введения бесклеточного фильтрата развилась саркома мягких тканей

Молекулярные особенности онкогенных вирусов

Онкогенные вирусы не попадают ни в один из семи классов вирусов по классификации Балтимора (1971). Эта классификация разделяет вирусы на группы в зависимости от типа нуклеиновой кислоты и способов ее репликации (ДНК, РНК, одноцепочечная, двуцепочечная). Отсутствует четкая молекулярная характеристика, которая указывала бы на принадлежность к вирусам человеческого рака.

Так, EBV и KSHV являются крупными двуцепочечными ДНК-вирусами. Семейство HPV представлено небольшими онкогенными ДНК-вирусами с меньшими геномами и малым количеством многофункциональных онкопротеинов. MCPyV – небольшой двуцепочечный ДНК-вирус. HBV является маленьким ДНК-вирусом с ретровирусными функциями, HCV – одноцепочечным вирусом с положительной цепью РНК. HTLV-1 является сложным экзогенным ретровирусом человека.

Почти все опухолевые вирусы имеют близких «родственников», которые не вызывают рак у человека. Это может свидетельствовать о том, что почти у каждого вируса есть потенциал вызывать рак, но только очень небольшая часть вирусов способна фактически это делать.

Несмотря на сложные молекулярные различия, все онкогенные вирусы имеют два общих признака: они способны вызывать хроническую бессимптомную инфекцию и сосуществуют с хозяином в течение длительного времени.

Молекулярное паразитирование вирусов

Внутриклеточные мишени вирусов человеческого рака хорошо изучены. Это пролиферативные сигнальные пути опухолевых супрессоров RB1 и p53, теломеразная обратная транскриптаза, путь PI3K/AKT/mTOR, ядерный фактор транскрипции-κB, β-катенин (также известный как CTNNB1) и пути передачи сигналов интерферона. Данные молекулярные события являются не только важными механизмами регуляции клеточной пролиферации, но и сигнальными путями врожденного иммунного ответа, что определяет их роль в реализации вирусного канцерогенеза.

Основным механизмом защиты клетки от вируса является апоптоз. В ответ на вирусную инфекцию клетки активируют гены-супрессоры *RB1* и *p53* и останавливают клеточный цикл в контрольных точках (check-point). В дальнейшем могут включиться сигнальные пути гибели клеток.

Однако целью вирусов является не гибель клеток, а репликация собственной ДНК и эффективное воспроизводство. Это становится возможным только в том случае, если клетка завершит клеточный цикл. С целью предупреждения преждевременной гибели клеток опухолевые вирусы выработали уникальные механизмы инактивации белков-супрессоров RB1 и p53. Блокада последних препятствует уходу клетки в апоптоз, способствует развитию иммунной толерантности и дальнейшему продвижению клетки к митотической фазе клеточного цикла, где произойдет репликация вирусной ДНК. Таким образом, функция вирусных онкогенов заключается в блокировании генов-супрессоров, продвижении клетки в клеточном цикле и стимулировании продуктивной репликации вирусов.

При взаимодействии онкогенного вируса и клетки достигается функциональное равновесие: выживание

Продолжение на стр. 6.

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

Вирусы человеческого рака

Продолжение. Начало на стр. 5.

и пролиферация инфицированной клетки сопровождается выживанием и репликацией вируса. Это состояние называется молекулярным паразитированием вирусов.

Обычно инактивация вирусом белков-супрессоров RB1 и p53 не приводит к развитию рака. При хронической вирусной персистенции опухоль может возникнуть только в случае сопутствующей иммуносупрессии и появления дополнительных онкогенных мутаций в клетках хозяина.

Вирусные канцерогены

Принято считать, что вирусы могут инициировать развитие рака двумя путями – с помощью прямых и косвенных канцерогенов. Прямые вирусные канцерогены присутствуют в каждой раковой клетке и экспрессируют по меньшей мере один транскрипт для поддержания фенотипа опухолевых клеток. Так происходит при раке, ассоциированном с вирусами HPV, MCV, EBV и KSHV.

Косвенные канцерогены вызывают рак посредством хронической инфекции и воспаления, которые протекают в тканях латентно и не проявляются клинически. Клинические симптомы отсутствуют даже в случаях активной репликации цитолитического вируса, как это происходит во время продромальной фазы ВИЧ- или HCV-инфекции.

Вирусный онкогенез

Равновесие, достигаемое вирусами и соматическими клетками, может оказаться нестабильным. На фоне индуцированной вирусом иммуносупрессии и при внезапном появлении новых онкогенных мутаций происходит инициация начальных стадий канцерогенеза. Вирусные онкогены могут вызвать анэуплоидность и нестабильность генома клетки, что способствует ее злокачественной трансформации.

Геномная нестабильность, например, часто наблюдается при неоплазиях шейки матки, связанных с HPV – вирусами высокого онкогенного риска. Онкопротеины HPV E6 и E7 дестабилизируют клеточный геном, вызывают повреждение и нарушают репарацию ДНК, что увеличивает вероятность приобретения дополнительных онкогенных мутаций.

Следует отметить, что роль вирусов важна на самых ранних стадиях злокачественной трансформации клетки. В опухолевой ткани вирусы долго не сохраняются и поэтому на поздние стадии канцерогенеза, в том числе на стадии метастатического прогрессирования, влияния не оказывают.

Все вирусы человеческого рака обладают способностью образовывать вирионы в любой момент своего естественного жизненного цикла, однако в тканях опухолей репликация продуктивного вируса (литическая репликация) отсутствует. Эта особенность является общей для всех вирусов человеческого рака.

По мере созревания опухоль теряет вирусные гены и белки. При латентной вирусной персистенции в опухолевой ткани не происходит размножение вирусов и не образуются инфекционные вирусные частицы. В клетках рака вирус сохраняется в виде голой нуклеиновой кислоты, часто в виде плазмид или эписом.

Иммунная система и вирусы человеческого рака

За последнее десятилетие накопилось большое количество свидетельств о важной роли врожденного иммунитета в вирусном онкогенезе. Онкогенные вирусы способны уклоняться от механизмов иммунной системы хозяина. Для этого они применяют сложные стратегии выживания. Вирусные латентность и персистенция проявляются отсутствием клинических признаков хронической инфекции, потерей вирусных генов и белков, хранением информации в виде нуклеиновых кислот или эписом.

Уклонение от контролирующего влияния иммунной системы хозяина, с помощью которого вирусные онкогены обеспечивают вирусную латентность и одновременно способствуют выживанию инфицированной клетки, является обязательным условием развития опухолей вирусной этиологии.

Многие ключевые эффекторные белки являются общими как для супрессоров опухолей, так и для сигнальных сетей врожденного иммунного надзора. Оба процесса инициируют остановку клеточного цикла и активируют первичные апоптотические пути. Блокада супрессоров вирусными онкогенами способствует уклонению от влияния иммунной системы и непреднамеренно подвергает инфицированную клетку риску раковой трансформации.

Генерализованная иммуносупрессия (медикаментозная или во время процесса старения) сопровождается потерей иммунного надзора за специфическими вирусными Т-клеточными эпитопами и всегда связана с риском развития рака.

Роль иммунной системы в развитии злокачественной опухоли хорошо видна на примере эпидемиологии саркомы Капоши. Саркома Капоши была впервые описана в 1872 г. В XIX и первой половине XX века частота заболевания составляла менее 3 случаев на 1 млн населения в год. После эпидемии СПИД она возросла в десятки тысяч раз. Росту частоты саркомы Капоши в XX веке также способствовало развитие трансплантации органов и методов лекарственной профилактики острого отторжения, ведущих к стойкой депрессии иммунной системы у реципиентов донорских органов. Люди с пересаженными органами относятся к группе высокого онкологического риска, но в первую очередь – риска развития саркомы Капоши, имеющей вирусную этиологию.

Злокачественная клетка – тупиковое событие в эволюции вирусов человеческого рака

Люди, как и большинство сложных многоклеточных, являются химерами для многочисленных вирусов. Онкогенные вирусы эволюционировали, чтобы длительно сохраняться в клетках хозяина. В свою очередь, у человека развились механизмы для поддержания целостности и стабильности инфицированных вирусом клеток, которые должны выполнять жизненно важные функции в организме.

На протяжении миллионов лет сложились синергические отношения между некоторыми онкогенными вирусами и клетками человека. Эти отношения предполагают установление равновесия, в результате которого персистенция вируса способствует репликации вирусной ДНК, однако не приводит к гибели клетки, поскольку вирусы блокируют внутриклеточные пути апоптоза, что обеспечивает завершение клеточного цикла. Врожденная иммунная система человека, предназначенная для защиты генома хозяина от встраивания чужеродных вирусных последовательностей ДНК, также инактивируется вирусами через гены-супрессоры, что способствует латентной вирусной персистенции.

Судьба хозяина и патогена зависит от равновесия, при котором с обеих сторон достигается контроль сигнальных путей роста, механизмов поддержания стабильности генома и иммунного надзора. Обычно молекулярный паразитизм вируса не приводит к развитию рака. Лишь у очень небольшой части людей, инфицированных онкогенными вирусами, возникает злокачественная опухоль. Эти больные никогда (или почти никогда) не служат источниками передачи и распространения вирусов в человеческой среде. Однако в случае кумулятивных или случайных событий, вызывающих повреждение ДНК или подавление иммунной системы, хрупкий баланс между вирусом и клеткой может нарушиться. Следствием этого является неконтролируемая клеточная пролиферация.

При злокачественной трансформации отношения между вирусом и клеткой меняются. В инфицированных раковых клетках не улучшается способность вирусов к репликации и не увеличивается их способность к размножению, как это происходит при воздействии на клетки цитолитических вирусов, вызывающих острую инфекцию у человека. Как упоминалось выше, по мере созревания опухолевые клетки вообще утрачивают вирусную ДНК, из-за чего обнаружить следы вируса в злокачественных клетках опухоли обычными вирусологическими методами не удается. С эволюционной точки зрения рак для вирусов является тупиковым событием, биологическим несчастным случаем. При злокачественной трансформации клеток репликация вирусной ДНК в них прекращается и вирусы утрачивают способность сохранять и передавать свою генетическую информацию.

Таким образом, большинство классов вирусов не запрограммированы эволюцией вызывать рак у человека. Однако опухолевые вирусы все же кодируют человеческие онкогены, активируют сигнальные пути и способствуют избыточной пролиферации инфицированных клеток. Пролиферация инфицированной клетки является не целью, а побочным продуктом влияния вируса.

Выводы

На протяжении большей части XX века вирусная теория рака, основы которой в 1909 г. заложил П. Роус, подвергалась острой критике. Обычные вирусологические методы не обнаруживали следов вирусов в клетках человеческих опухолей, и поэтому роль вирусов в канцерогенезе отвергалась. В науке господствовала догма Роберта Коха, согласно которой инфекционная причина болезни признавалась только в том случае, если возбудителя можно было обнаружить в клетках или тканях больного. По этой же причине многие десятилетия были потрачены впустую на поиск бактерий, вызывающих рак.

После исследований Renato Dulbecco, Howard Temin и David Baltimore (Нобелевская премия 1975 г.) противоречия между канцерогенной, вирусологической и генетической теориями возникновения опухолей были наконец устранены. Открытие феномена обратной транскрипции, обнаружение вирусных онкогенов и генов-супрессоров привели к созданию теории соматических мутаций, которая является фундаментальной в современной онкологии.

Взаимоотношения между соматическими клетками эукариот и онкогенными вирусами установились еще в эпоху метазоа и подчиняются законам эволюции. Вирусы демонстрируют разный клеточный тропизм и молекулярный паразитизм, который проявляется блокадой белков, ингибирующих апоптоз, уклонением от контроля иммунной системы, нелитической репликацией вирусной ДНК и длительной латентной персистентностью.

Вирус препятствует преждевременной смерти клетки. «Случайная» злокачественная клеточная трансформация вследствие появления новых онкогенных мутаций является для вируса эволюционным тупиком, биологическим несчастным случаем, поскольку в опухоли он утрачивает способность к воспроизведению.

Принято считать, что около 20% всех человеческих опухолей имеют вирусную этиологию. Вирусология опухолей человека имеет 110-летнюю историю, но только в последнее время эта наука приобрела практическое значение. В первую очередь это связано с программами первичной профилактики рака. Внедрение вакцинации против онкогенных штаммов HPV привело к резкому снижению заболеваемости раком шейки матки во многих странах мира, где эти программы носят государственный характер. Вакцинация от HBV обусловила снижение частоты первичного рака печени. Особенно это стало заметно в последние годы в странах с высокой заболеваемостью этим видом рака. Эффективной профилактикой первичной гепатоцеллюлярной карциномы являются современные стратегии противовирусной терапии, направленные против HCV. К сожалению, несмотря на то что EBV и KSHV являются доказанными биологическими канцерогенами и вызывают большое количество злокачественных лимфом, вакцин против них до сих пор нет.

Развитие омических технологий (в частности, методов секвенирования нового поколения) открыло новые перспективы для вирусологии опухолей человека. Сегодня появились большие возможности для обнаружения новых вирусов человеческого рака. Например, глубокое секвенирование и профилирование экспрессии генов недавно привело к открытию MCPyV – хронологически последнего в семействе вирусов человеческого рака. Можно предсказать, что в ближайшее время будут обнаружены и другие вирусы, которые отвечают за развитие злокачественных опухолей у человека.

Проводятся исследования и ожидается создание лекарственных препаратов, блокирующих пути вирусного канцерогенеза. Такими могут быть препараты для иммунной терапии, направленной против антигенов онкогенных вирусов.

Современная вирусология опухолей человека, использующая методы молекулярной биологии, позволит на новом уровне изучить механизмы вирусного канцерогенеза, создать программы массовой профилактики, диагностики и лечения вирусного рака.

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Вирусы человеческого рака
А.А. Ковалев. 5-6

Комбінація атезолізумаб + бевацизумаб: вражаючі результати при нерезектабельній гепатоцелюлярній карциномі
М. Лі, А. Фогель 11

Обізнаність уже рятує! 12

Атезолізумаб у комбінації з хіміотерапією при плоскоклітинному НДРЛ IV стадії: заключний аналіз загальної виживаності в дослідженні IMpower131 13

Брентуксимабу ведотин або препарат за вибором лікаря у лікуванні пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри (ALCANZA): міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази
Н.М. Прінс, Ю.Х. Кім, С. Морвіц та ін. 15-17

Результати 5-річного застосування дабрафенібу і траметинібу при метастатичній меланомі
К. Робер, Ж.-Ж. Ґроб, Д. Строяковський та ін. 23, 25

Скрининг и ранняя диагностика рака предстательной железы 30-31

Ліки від раку для дорослих закуплені на 60% дешевше 31

Українцям – якісні ліки. 31

Персоналізований підхід в діагностиці для оптимізації лікування солідних пухлин
О.О. Ковальов, Н.М. Храновська, Р. Бреннер, Ф. Кьосе 38-39

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Множинна мієлома: огляд рекомендацій NCCN 21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Україна проти раку: національна програма онкологічного скринінгу
Резолюція Форуму експертів, що пройшов у рамках науково-практичної конференції «Сучасна клінічна онкологія, медичний форум» (5-6 вересня 2019 р., Запоріжжя)
О.О. Ковальов 8-9

Мобільні прилади та здоров'я 18-19

ОНКОУРОЛОГІЯ

Сучасне лікування нирковоклітинного раку
Ю.В. Вітрук 29

Абіратерону ацетат + преднізолон у веденні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози без попередньої хіміотерапії
М. Бегеман, С. Каксар, Г. Бера та ін. 32-33

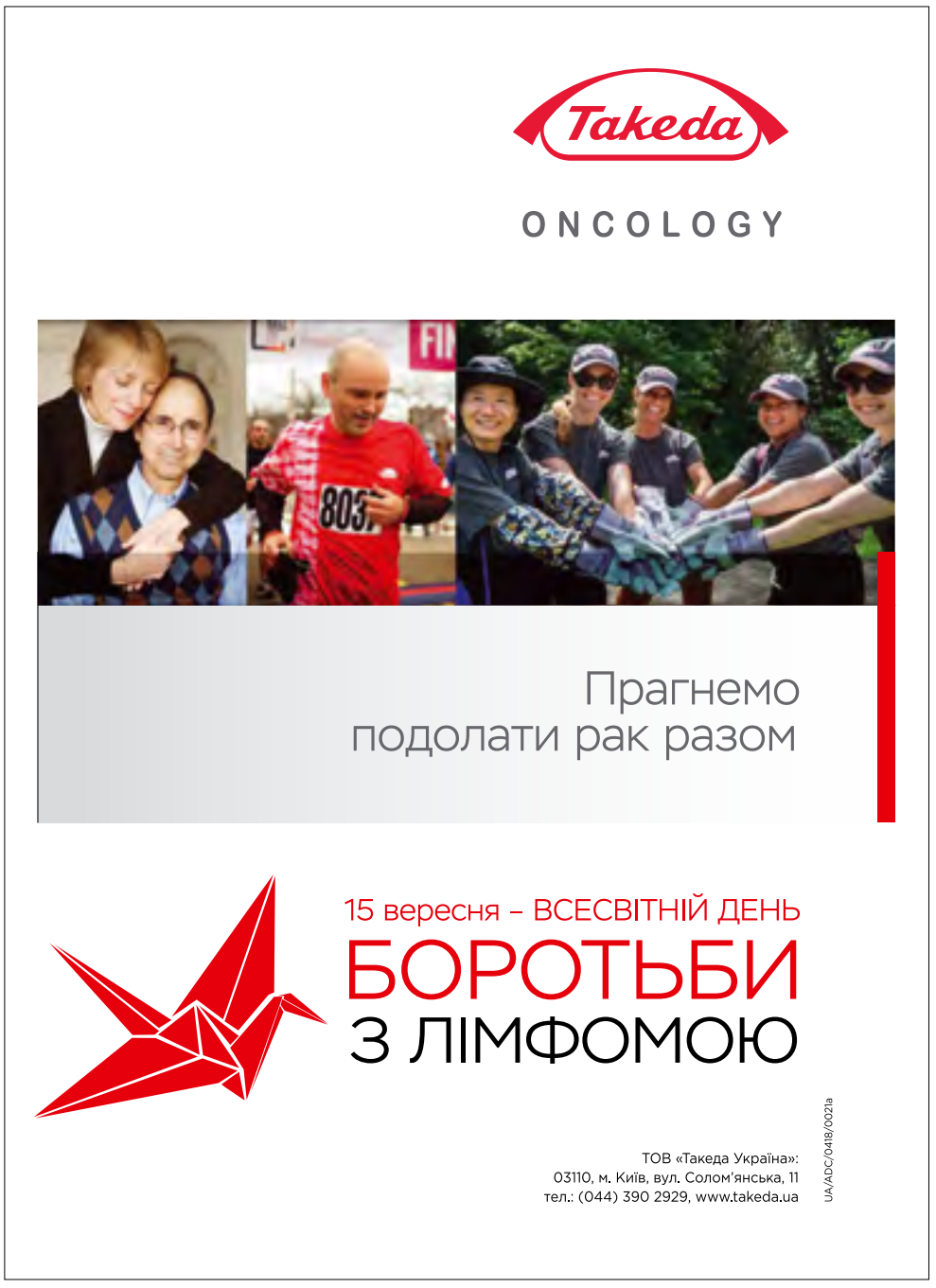
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» 22

Доказова медицина: нюанси застосування в умовах сучасної клінічної практики
В.І. Попович 26-27

Кисты поджелудочной железы: особенности диагностики, тактика ведения
По материалам практического руководства ВГО (2019). 34-35

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника
П.П. Зиныч, А.В. Омельчук, А.В. Печиборщ, Е.В. Черныш. 36-37



О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології, Запорізька медична академія післядипломної освіти

Україна проти раку: національна програма онкологічного скринінгу

Резолюція Форуму експертів, що пройшов у рамках науково-практичної конференції «Сучасна клінічна онкологія, медичний форум» (5-6 вересня 2019 р., Запоріжжя)

У роботі форуму взяли участь 298 делегатів конференції, у тому числі експерти – онкологи, онкогінекологи, сімейні лікарі, організатори охорони здоров'я, представники Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, громадських організацій, територіальних громад і професійних асоціацій України. В дискусії брали участь фахівці-онкологи зі Швеції, Польщі, Ізраїлю. Форум підтримали глави і представники фармацевтичних компаній Hoffman-La Roche, MSD, Pfizer, Ipsen, Novartis, Sanofi, Orion Diagnostica Ltd, Aprovix AB. Інформаційну підтримку здійснювали «Медична газета «Здоров'я України» і журнал «Практична онкологія».

На розгляд учасників форуму були представлені програми онкологічного скринінгу раку шийки матки, колоректального раку та раку легені, що ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, проведених у країнах Європейського Союзу та Північної Америки (SWEDESCREEN, NTCC, POBASCAM, ARTISTIC, NELSON).

Ці моделі знайшли своє відображення у відповідних рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейського центру з контролю захворювань (ECDC), Американського товариства клінічних онкологів (ASCO), Європейського товариства клінічних онкологів (ESMO), Міжнародної федерації гінекології і акушерства (FIGO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Учасники форуму обговорили кілька варіантів моделей онкологічного скринінгу, які вже реалізовані в країнах Євросоюзу. Також був представлений український досвід запровадження програм онкологічного скринінгу на прикладі Львівської, Черкаської та Запорізької областей.

Під час пленарних доповідей і дискусії учасники конференції відзначили, що політика України в сфері онкології набуває все більш вираженої профілактичної спрямованості. Замість декларативних положень «Загальнодержавної Програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» від 23 грудня 2009 набув чинності наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» від 19.03.2018 № 504, в якому регламентовано порядок проведення скринінгу раку молочної залози, колоректального раку та раку передміхурової залози на рівні первинної ланки системи охорони здоров'я України. Водночас учасники дискусії відзначили, що комплексної національної програми первинної та вторинної профілактики раку в Україні досі немає.

Спільна думка експертів, що брали участь у дискусії, представлена у цій резолюції. Учасники форуму вважають, що ця резолюція може стати основою для створення реальної моделі онкологічного скринінгу в Україні.

Онкологічний скринінг в Україні: роль держави, лікаря, пацієнта

1. За даними ВООЗ, частка країн, що розвиваються, в захворюваності і смертності від раку найближчим часом збільшиться до 75%. До 2020 р. в Україні щорічно будуть виявляти близько 200 тис. нових випадків злоякісних новоутворень. Контингент онкологічних хворих досягне 1 млн осіб. Водночас країни, що розвиваються, мають тільки 5% світових ресурсів для лікування онкологічних захворювань.

2. Залежно від рівня економічного розвитку експерти ВООЗ виділяють країни з високим, середнім і низьким рівнем ресурсів охорони здоров'я. Україна належить до сценарію «В» цієї класифікації. В Україні подолано епідеміологічний перехід, тривалість життя населення перевищила 60 років. Велика частина населення живе в містах. Ресурси обмежені за кількістю, якістю та доступністю. Рак, поряд із серцево-судинними захворюваннями, є однією з основних причин смертності населення країни.

3. Слабкими сторонами галузі охорони здоров'я України є проблеми організації служби, неправильний розподіл ресурсів, неправильне визначення пріоритетів. У зв'язку з цим основними рекомендаціями для країн сценарію «В» (Україна) експерти ВООЗ справедливо вважають розвиток методів профілактики раку і його своєчасного виявлення (рання діагностика в осіб із наявністю симптомів та онкологічний скринінг в осіб без симптомів). Чим більше обмеженими є ресурси галузі охорони здоров'я, тим більше в країні має бути зроблений акцент на профілактиці та скринінгу раку.

4. **Показання для медичного скринінгу** визначаються критеріями Wilson – Jungner, які були опубліковані в монографії ВООЗ Principles and Practice of Screening for Disease (1968). За цими критеріями онкологічний скринінг щодо раку всіх локалізацій не проводиться. Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ (3-я версія), організація масового онкологічного скринінгу має бути спрямована на виявлення ранніх, доклінічних стадій раку молочної залози, передпухлинних захворювань товстої кишки та шийки матки. В останні роки об'єктом скринінгу став також рак легені. Популяційний скринінг раку передміхурової залози не проводиться в жодній країні. Натомість рекомендована індивідуальна рання діагностика.

5. **Скринінгові тести**

- Для масового скринінгу раку молочної залози, як і раніше, рекомендується щорічне проведення мамографії, яке слід починати з 50-річного (в деяких країнах – з 45-річного) віку. Складніші та дорожчі методи радіологічної візуалізації вогнищевих утворень молочної залози (3D-томосинтез, МРТ) не є методами масового скринінгу та можуть застосовуватися індивідуально або для уточнювальної діагностики.
- Для скринінгу колоректального раку у групі осіб високого ризику (обтяжений сімейний анамнез, колоректальний рак або передпухлинні поліпи в індивідуальному анамнезі) слід використовувати колоноскопію. У групі осіб звичайного ризику (до цієї групи входять чоловіки й жінки віком понад 50 років) методом скринінгу є неінвазивні FOB- або FIT-тести, які дають змогу виявляти кількісний вміст гемоглобіну та гаптоглобіну в фекальних масах, що характерно для аденоматозних передпухлинних поліпів, карциноми *in situ* і ранніх стадій інвазивного раку товстої кишки. FOB- і FIT-тести безпечні та не потребують участі медичного персоналу.
- Для скринінгу раку шийки матки цитологічний PAP-тест (дослідження епітеліальних клітин, отриманих за допомогою біопсії тканин під час кольпоскопії) в країнах Євросоюзу поступово заміняють на більш інформативний і неінвазивний метод скринінгу на основі виявлення ДНК онкогенних вірусів папіломи людини (ВПЛ) у біологічних рідинах жінки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Особливістю та перевагою такої моделі є те, що жінка у зручний для неї час і комфортних для себе умовах, без участі медичного працівника, виконує процедуру самозабору вагінального слизу для дослідження (метод самозабору — Self Sampling) за допомогою простого інструменту Qvintip Aprovix (зареєстрований в Україні). Використаний інструмент може бути доставлений для подальшого дослідження в сертифіковану лабораторію поштою або кур'єром. Результат дослідження повідомляють жінці будь-яким зручним для неї способом.
- Для скринінгу раку легені використовують метод низькодозової комп'ютерної томографії, яка є безпечною та проводиться з певною періодичністю в осіб груп ризику, які досягли 50-річного віку.

6. **Невирішені питання національного скринінгу в Україні.** Основні проблеми організації популяційного скринінгу на рівні держави:

- санітарне навчання населення України щодо профілактики та скринінгу раку все ще погано структуровано;
- відсутні технічні можливості для проведення скринінгу на рівні первинної ланки медичної допомоги;
- сімейні лікарі здебільшого демотивовані та не бажають займатися медичним скринінгом населення;
- не визначено, хто буде здійснювати облік, вести реєстр учасників скринінгу та проводити уточнювальну діагностику;
- законодавчо не вирішено, як здійснюватиметься фінансування програми державного скринінгу;
- як мотивувати здорових осіб брати участь у скринінгу?

Учасники дискусії відзначили, що існують проблеми реалізації програми на рівні державних медичних лікувальних закладів:

- у державних лікувально-профілактичних закладах немає працівників, які займалися б тільки онкологічним скринінгом;
- явно виражені конкуруючі пріоритети у лікаря та пацієнта;
- у медичного персоналу відсутня зацікавленість та наявне виражене негативне ставлення до скринінгових заходів (збільшення обсягу робіт без матеріального заохочення праці).

7. **Низька мотивація населення України до участі у скринінгу.** Учасники форуму відзначили, що загалом жителі України позитивно ставляться до профілактичної медицини, проте існують об'єктивні та суб'єктивні перешкоди для участі в програмах скринінгу. Серед них учасники дискусії виділили такі:

- низький рівень знань у населення щодо причин і механізмів розвитку онкологічних захворювань;
- негативне ставлення жінок до процедур кольпоскопії та біопсії при скринінгу раку шийки матки;
- негативне ставлення до процедури колоноскопії при скринінгу колоректального раку;
- боязнь болю та ускладнень під час обстеження;
- порушення конфіденційності обстеження;
- небажання втручання у приватне життя;
- боязнь роздягтися;
- сором'язливість;

- розташування оглядового кабінету поряд з іншими медичними кабінетами;
- довге очікування прийому гінеколога;
- велика відстань від місця проживання (роботи) до місця проведення скринінгу.

Більшість опитаних жінок зазначили, що якщо в цілому вирішити проблему доступності неінвазивних скринінгових тестів, а також виключити необхідність відвідування оглядових медичних кабінетів тільки з профілактичною метою, кількість учасників медичного скринінгу зросте в рази.

Пропозиції

Учасники форуму звертаються до Уряду України, народних депутатів Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України, депутатів та організаторів галузі охорони здоров'я обласних і регіональних рівнів із закликом включити питання профілактики раку та онкологічного скринінгу до пріоритетних напрямів української галузі охорони здоров'я. Для цього пропонується вжити таких першочергових заходів:

- внести доповнення до наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» від 19.03.2018 № 504 про необхідність проведення популяційного скринінгу раку шийки матки, як рекомендують експерти ВООЗ (3-тя версія для населення країн Європейського Союзу);
- внести заходи онкологічного скринінгу в перелік обов'язкових діагностичних тестів, які має фінансувати Національна служба здоров'я України;
- оголосити 2020 рік в Україні «Роком профілактики та онкологічного скринінгу»;
- ініціювати прийняття Закону «Україна проти раку», в якому чітко визначити роль і участь держави, системи охорони здоров'я та населення України в програмах національного онкологічного скринінгу.

На завершення учасники форуму відзначили, що сьогодні в Україні вперше з'явилися реальні умови для реалізації програм масового онкологічного скринінгу. Реформа галузі охорони здоров'я не перешкоджає, а сприяє розвитку профілактичного напряму в онкології. Сучасні неінвазивні скринінгові тести є доступними та недорогими. Моделі скринінгу, що ґрунтуються на підвищенні ролі та відповідальності самого пацієнта (Self Sampling), дадуть можливість вивільнити обмежені медичні ресурси, підвищити мотивацію населення для участі в скринінгу та зробити його масово доступним.

Завдяки проведенню онкологічного скринінгу відбудеться зниження онкологічної захворюваності та смертності, зменшаться втрати суспільства, зміниться структура надання онкологічної допомоги в країні. Українська онкологія справді стане профілактичною.

Забезпечення гарантованого фінансування онкологічного скринінгу є обов'язком держави.

Нині в Україні в умовах дефіциту ресурсів охорони здоров'я ми не лише можемо дозволити собі мати програму онкологічного скринінгу – ми не можемо дозволити собі обійтися без неї.

МОВЕМБЕР-2019
SOUU.ORG.UA

КИЇВ, УКРАЇНА
28-29 ЛИСТОПАДА 2019

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОНКОУРОЛОГІЇ

Місце проведення:
конференц-зал «Президент-готелю»,
вул. Госпітальна,12, м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
СПІЛКА ОНКОУРОЛОГІВ УКРАЇНИ
ЦЕНТР

Детальна інформація та програма на сайті www.souu.org.ua

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 захворювань та новітнім методикам лікування.

У конгресі візьмуть участь колеги більш ніж з 10 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 у нашій країні!

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

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

IEPOR
RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine

TUMOR & HOST
Novel Aspects of Old Problem

II INTERNATIONAL CONFERENCE
November 21-22, 2019 | Kyiv, Ukraine

Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem

DEAR COLLEAGUES!

We invite you to the II International Conference "Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem" dedicated to the 120th anniversary of the birth of Academician RE Kavetsky.

The Conference is timed with the 25th anniversary of RE Kavetsky IEPOR membership in the OECI.

Information about the conference program and registration procedure will be available soon at the IEPOR website: http://iepor.org.ua/en/conferences/tumor-host-2019.html

SCIENTIFIC AREAS COVERED BY THE CONFERENCE

- Systemic and tumor metabolism
- Molecular and cellular pathobiology
- Tumor microenvironment
- Inflammation and immune response in cancer
- Cancer prevention and therapy: new technologies and individualization

PARTICIPATION, REGISTRATION AND ABSTRACT SUBMISSION

Form of participation: oral, poster presentation or abstract publication only.
Deadline for the abstract submission — June 1, 2019.
Conference languages are English and Ukrainian.
To participate in the work of the conference, please, register by filling a form and submit an abstract.
Abstracts (in English) will be peer-reviewed and published in the international scientific journal "Experimental Oncology".

REGISTRATION FEE

The registration fee and the abstract publication fee should be paid before June 1, 2019.
The registration fee is 500 UAH, for students and postgraduates — 250 UAH, for the only abstract publication — 120 UAH. For foreign participants the registration fee is 100 USD, paid in UAH.
The registration fee includes full event attendance, publication of one abstract, issued certificate of participation and conference materials.

CONTACT PERSON

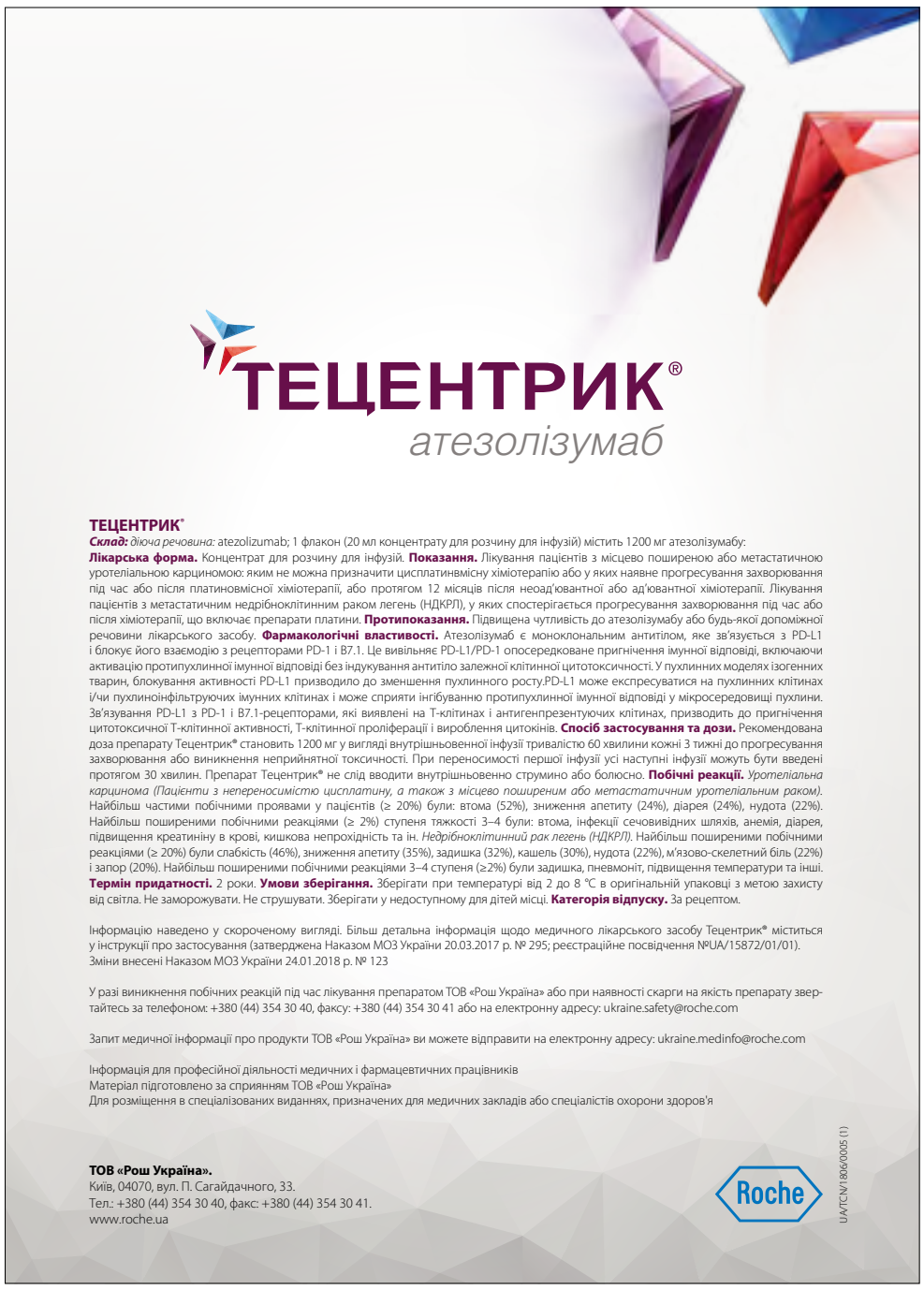
Dr. Irina Ganusevich, PhD
E-mail: ieporconference@gmail.com
Tel: +38 (096) 513-71-35

VENUE

45, Vasylkivska Str, RE Kavetsky IEPOR NASU, Kyiv-03022, Ukraine

We are looking forward to see you in Kyiv!
Kind regards,
Organizing committee

With the support of a Charitable Fund "Unity Against Cancer"



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 в ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку жовтень 2019 р.
Замовлення № 0000178. 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.

Комбінація атезолізумаб + бевацизумаб: вражаючі результати при нерезектабельній гепатоцелюлярній карциномі

Дані клінічних досліджень показали, що пацієнти з нерезектабельною гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) отримують клінічно значиму відповідь та статистично значиме покращення виживаності без прогресування (ВБП) при лікуванні комбінацією атезолізумабу (Тецентрик®) і бевацизумабу (Авастин®) [1]. Дані були представлені наприкінці вересня у Барселоні (Іспанія) на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO); застосування комбінації атезолізумабу й бевацизумабу сприяє зменшенню ризику прогресування або смерті на 45% порівняно з монотерапією атезолізумабом [1, 2].

«В обох дослідженнях комбінація атезолізумабу й бевацизумабу загалом добре переносилася, і токсичність була керованою, – зазначив **Майк Лі, професор з Лайнбергерівського онкологічного центру Університету Північної Кароліни (м. Чапел-Гілл, США)**. – Використання комбінації цих препаратів може стати перспективним варіантом лікування для пацієнтів із нерезектабельною ГЦК. Наразі ця комбінація вивчається у дослідженні III фази IMbrave150».

На думку **професора Університету Ганновера (Німеччина) Арндта Фогеля**, ці два невеликі дослідження продемонстрували вражаючу активність застосованої комбінації в популяції пацієнтів із ГЦК пізніх стадій. Отримані результати у сукупності надали чіткий сигнал для переходу до досліджень III фази, хоча, як зазначив А. Фогель, на певні питання ще не отримані відповіді.

«Не зрозуміло, чи є ефекти [атезолізумабу й бевацизумабу] синергічними, чи адитивними, – зауважив А. Фогель. – Крім того, чи може бевацизумаб справді перетворити «холодні» пухлини на «гарячі»? Які пацієнти потребують комбінованої терапії з погляду балансу користі та ризику?».

Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), як-от бевацизумаб, є загальновизнаним стандартом 1-ї лінії терапії нерезектабельної та метастатичної ГЦК. Ці препарати забезпечують незначну перевагу щодо виживаності, хоча й ціною значної токсичності.

У пацієнтів із ГЦК бевацизумаб продемонстрував помірну активність при застосуванні в монотерапії. Інгібітори імунної контрольної точки PD-1/L1 також чинять певний ефект, проте досі не вдалося показати їх переваги в рандомізованих дослідженнях при ГЦК пізніх стадій.

Комбінування інгібітора ангіогенезу й інгібітора PD-L1 у лікуванні ГЦК є доцільним, оскільки багато таких пухлин характеризуються гіперваскулярністю й надмірною експресією VEGF та PD-L1.

«Інгібування VEGF може допомогти подолати VEGF-опосередковану імуносупресію та посилити протипухлинний імунітет, – наголосив **М. Лі.** – Подвійна блокада PD-L1 та VEGF вже продемонструвала клінічну користь при інших типах пухлин».

Вчені зі США, Японії, Південної Кореї і Тайваню провели два дослідження, присвячені застосуванню комбінації атезолізумаб + бевацизумаб у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною ГЦК. У першому дослідженні взяли участь 104 пацієнти, які раніше не отримували системної терапії. Усім хворим призначали атезолізумаб по 1200 мг через кожні 3 тижні та бевацизумаб 15 мг/кг маси тіла, так само через кожні 3 тижні. У другому дослідженні 119 пацієнтів із нелікованою ГЦК рандомізували на 2 групи для терапії зазначеною комбінацією або лише атезолізумабом.

У нерандомізованому дослідженні первинними кінцевими точками були безпека й об'єктивна відповідь, оцінені незалежним комітетом. Середній вік пацієнтів становив 62 роки, чоловіків було 81%, 57% хворих були з Азії (за винятком Японії). Етіологічним фактором ГЦК у 49% пацієнтів був гепатит В, у 30% – гепатит С, у решти 21% пухлина мала невірусну етіологію. Понад 50% хворих виконали трансартеріальну хіміоемболектомію (ТАХЕ), 19% пацієнтів провели променеву терапію.

Результати показали, що в 37 (36%) пацієнтів отримали підтверджену відповідь, зокрема у 12% – повну відповідь. Ще в 37 пацієнтів відзначалася стабілізація захворювання, отже, частота контролю хвороби перевищила 70%.

Доктор **М. Лі** зазначив, що після досягнення медіани спостереження 12,4 міс зберігалися 28 із 37 відповідей. Тривалість відповіді становила від 1,6 до 31 міс, а медіана цього показника досі не досягнута. У 20 (54%) пацієнтів відповідь зберігалася упродовж 9 міс або довше, в 11 (30%) хворих – 12 міс або довше.

Медіана ВБП у цьому дослідженні становила 7,3 міс. Через 6 міс лікування 54% пацієнтів залишалися живими й не мали ознак прогресування, через 12 міс таких хворих було 35%. Медіана загальної виживаності (ЗВ) дорівнювала 17,1 міс, при цьому 6- та 12-місячна ЗВ становила 82 та 63% відповідно.

У рандомізованому дослідженні первинними кінцевими точками були безпека та ВБП за оцінкою незалежного комітету. Середній вік хворих був у межах 60-63 років, чоловіки становили 85%, 65% хворих були з Азії. Розподіл ГЦК за етіологією (вірусна vs невірусна) був схожим на такий у першому дослідженні, так само як і попереднє лікування (ТАХЕ та/або променева терапія).

Після досягнення медіани спостереження 6,6 міс було зафіксовано 35 (58% пацієнтів) випадків прогресування або смерті у групі комбінованої терапії порівняно з 39 (66% пацієнтів) такими випадками у групі монотерапії атезолізумабом. Ця різниця відповідає відносному ризику прогресування або смерті 0,55 на користь комбінації атезолізумаб + бевацизумаб (p=0,0108).

Медіана ВБП у разі поєднаного застосування атезолізумабу й бевацизумабу становила 5,6 проти 3,4 міс у контрольній групі.

Як повідомив доктор **М. Лі**, підтверджену відповідь отримали у 12 (20%) пацієнтів у групі комбінованої терапії та у 10 (17%) хворих у групі монотерапії, ще у 28 (47%) та 19 (32%) осіб було досягнуто стабілізації захворювання. Таким чином, частота контролю хвороби становила 67% за умови застосування двох препаратів проти 49% у разі призначення тільки атезолізумабу.

У пацієнтів, рандомізованих на комбіновану терапію, медіана тривалості лікування кожним препаратом становила приблизно 5 міс порівняно з 1,6 міс у хворих, які отримували атезолізумаб у монотерапії. Небажані події, пов'язані з лікуванням (будь-якого ступеня тяжкості) спостерігалися в 68 та 41% пацієнтів двох груп відповідно.

Небажані події 3-4 ступеня розвивалися в 37% пацієнтів групи комбінованого лікування порівняно з 14% хворих групи монотерапії. Ці події були розцінені як такі, що пов'язані з лікуванням, у 20 та 5% пацієнтів відповідно.

Тяжкі небажані події були відзначені у 25% пацієнтів, які отримували два препарати, та в 10% хворих з групи монотерапії; вони були пов'язані з лікуванням у 12 та 3% випадків відповідно. Через побічні ефекти терапію припинили 2-3% пацієнтів в обох групах.

Найчастішими небажаними подіями у групі комбінованої терапії були протеїнурія (23%; 5% – 3-4 ступеня), втома (20%), висип (20%), діарея, гіпертензія та біль у животі (по 15% кожна). У групі монотерапії атезолізумабом найчастіше спостерігали зниження апетиту (15%), діарею (12%), втому (10%) та висип (10%).

Література

1. Atezolizumab Plus Bevacizumab Impresses in Unresectable HCC. Available at: https://www.onclive.com/conference-coverage/esmo-2019/atezolizumab-bevacizumab-combo-impresses-in-unresectable-hcc.
2. Lee M., Ryoo B.-Y., Hsu C.-H. et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Presented at 2019 ESMO Congress; September 27 to October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA39.

Підготувала ***Марина Савченко***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
  При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб:
  тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
  поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2,**
  електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 405 грн
- на 6 місяців – 810 грн
- на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя –190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Обізнаність уже рятує!

Під цим гаслом 12 вересня 2019 року в м. Києві пройшов щорічний інформаційний захід до Всесвітнього дня боротьби з лімфомами. Організаторами заходу виступили ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» та Національний інститут раку (НІР).

Захід розпочався з «Онкошколи для сімейного лікаря», яку провели співробітники науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування НІР. Спеціалісти зауважили, що специфічних для лімфом симптомів не існує, тому слід дуже уважно ставитися до пацієнтів, які звертаються зі скаргами на збільшення лімфовузлів та загальну слабкість, і в разі необхідності своєчасно спрямовувати їх до лікаря-гематолога.

Багато уваги було приділено питанням тактики ведення пацієнтів з гемобластозами в ремісії, яким були призначені курси променевої та хіміотерапії, а також питанням взаємодії між сімейними лікарями та спеціалістами-онкогематологами.

На пресконференції для ЗМІ були присутні директорка НІР **Олена Колеснік**, завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування НІР **Ірина Крячок**, голова Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями **Валентина Юрчишина** та пацієнти, які пройшли лікування з приводу лімфоми.

Олена Колеснік зазначила, що цей інформаційний захід був започаткований ще 15 років тому і має за мету інформування та підвищення обізнаності щодо захворювання. «Хвороба – це не вирок», – підкреслила О. Колеснік, адже ще 10 років тому виживаність пацієнтів з діагнозом лімфома складала 20-22%, а сьогодні 75% людей з цим захворюванням живуть 5 років і більше.

Ірина Крячок розповіла про роботу відділення. Тут лікуються пацієнти з лімфомою Ходжкіна, різними видами неходжкінських лімфом (індолентними, агресивними, високоагресивними), множинною мієломою, які приїздять з усіх областей України. В умовах стаціонару пацієнти мають можливість отримувати сучасне лікування, засноване на світових стандартах (з урахуванням рекомендацій європейських – ESMO, американських – NCCN – профільних асоціацій), які довели свою ефективність у провідних клініках світу.

Валентина Юрчишина розповіла про роботу Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями, яка надає консультативну та психологічну допомогу пацієнтам та їхнім родичам. Людина з цією тяжкою патологією не має відчувати себе самотньою, адже психологічна підтримка, віра в перемогу та надихаючі історії тих, хто вже подолав це захворювання, є однією зі складових успішного лікування.

Сьогодні в Україні доступні всі методи діагностики та лікування лімфом, п'ятирічна виживаність пацієнтів зіставна з такою у провідних країнах світу. З 2016 р. у відділенні онкогематології НІР проводять аутологічну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Отже, якісне лікування тепер доступне і в Україні, тому за кордон їхати немає сенсу.

Своїми вражаючими історіями поділилися пацієнти, що пройшли лікування. У кожного з них вона, звісно, своя, але спільним є те, що пройшовши складний довгий шлях лікування, люди повернулися до активного життя. Вони розповіли, з якими проблемами зіткнулися в процесі діагностики, під час лікування та в період реабілітації. Але, незважаючи на всі складнощі, кожен з них – переможець. Це були надихаючі та дуже емоційні історії і, звісно, слова щирої подяки лікарям, які допомогли здолати хворобу.

Наприкінці заходу відбувся круглий стіл в інтерактивному форматі, де на запитання відвідувачів заходу відповідали запрошені спеціалісти. Учасниками круглого столу виступили завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування НІР **Ірина Крячок**, лікар-гінеколог ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» **Ольга Єфіменко**, кардіолог ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» **Наталія Довганич**, лікар-дієтолог (Центр Світлани Фус) **Євгенія Розум**.

Були розглянуті важливі питання кардіотоксичності хіміотерапії, нейропатичного болю, прийому антидепресантів та призначення знеболювальних препаратів. Лікарі відповіли на запитання стосовно вагітності, пологів і грудного вигодовування у пацієнток з лімфомами та розповіли про здорове харчування.

Захід відбувся завдяки підтримці фармацевтичних компаній, в тому числі ТОВ «Сандоз Україна».

Для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-4-СНД-БИО-09-19

РЕЛІЗ

Атезолізумаб у комбінації з хіміотерапією при плоскоклітинному НДРЛ IV стадії: заключний аналіз загальної виживаності в дослідженні IMpower131

Рандомізоване дослідження III фази IMpower131 було сплановано для оцінювання ефективності комбінації атезолізумабу та хіміотерапії (ХТ; карбоплатин + паклітаксел або наб-паклітаксел) у 1-й лінії лікування плоскоклітинного недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) IV стадії [1].
Пацієнтів (n=1021) рандомізували 1:1:1 на групи А (атезолізумаб 1200 мг через кожні 3 тижні + карбоплатин ACU6 через кожні 3 тижні + паклітаксел 200 мг/м² площі поверхні тіла через кожні 3 тижні), В (атезолізумаб + карбоплатин + наб-паклітаксел 100 мг/м² 1 раз на тиждень) та С (карбоплатин + наб-паклітаксел). Пацієнти отримували 4 або 6 циклів ХТ та атезолізумаб до втрати клінічної користі, а потім – найкращу підтримувальну терапію. Частка пацієнтів із високою експресією ліганду білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) була однаковою у трьох групах.

Первинними кінцевими точками були виживаність без прогресування за оцінкою дослідника з використанням критеріїв RECIST 1.1 в ITT-популяції (тобто в усіх пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату) та загальна виживаність (ЗВ), також в ITT-популяції [2].

На Всесвітній конференції з раку легені (WCLC), яка пройшла 7-10 вересня у Барселоні (Іспанія) за підтримки Міжнародної асоціації з вивчення раку легені (IASLC), професор Федеріко Капуццо з Італії представив заключні результати щодо ЗВ у дослідженні IMpower131.

Медіана ЗВ в ITT-популяції становила 14,2 міс у групі В (атезолізумаб + ХТ) проти 13,5 міс у групі С (тільки ХТ), і ця різниця не досягла статистичної значимості. Проте у пацієнтів із високою експресією PD-L1 додавання атезолізумабу до ХТ значно подовжило ЗВ: медіана цього показника у групах В та С становила 23,4 vs 10,2 міс відповідно (рис.).

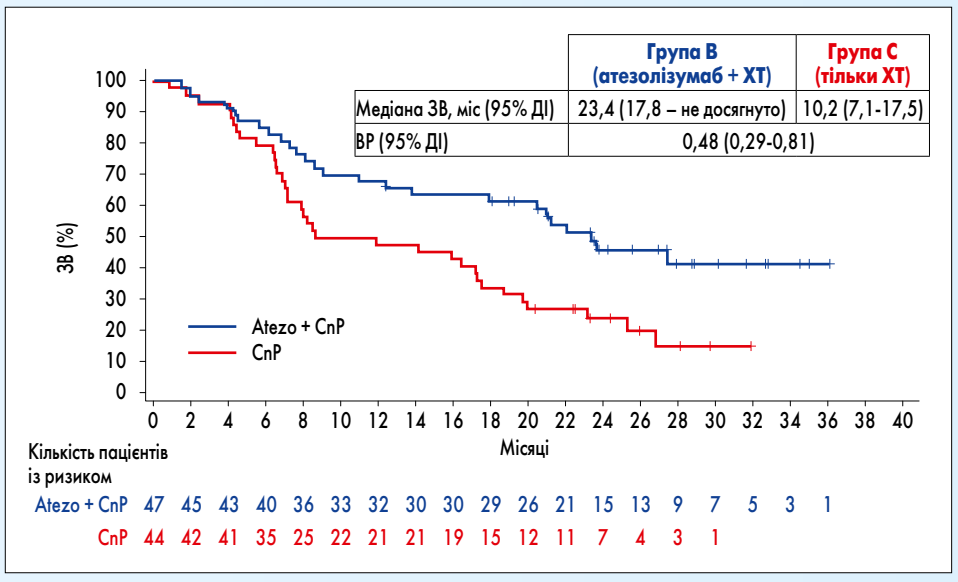


Рис. Дослідження IMpower131: загальна виживаність пацієнтів із високою експресією PD-L1

Пов'язані з лікуванням небажані події 3-4 ступеня спостерігалися у 68,0% пацієнтів групи В та в 57,5% хворих групи С; профіль безпеки застосованого лікування відповідав такому в попередніх аналізах.

«Дослідження IMpower131 надало нові докази ефективності імунотерапії у хворих на рак легені. Значне подовження виживаності при додаванні атезолізумабу до хіміотерапії у підгрупі з високою експресією PD-L1 підкреслює важливість біомаркерів для відбору пацієнтів», – зазначив професор Ф. Капуццо [3].

Література

1. Jotte R.M., Cappuzzo F., Vynnychenko I. et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol. 2018; 36 (18 suppl; abstr LBA9000).
2. Jotte R., Cappuzzo F., Vynnychenko I. et al. IMPOWER131: Final OS results of carboplatin + nab-paclitaxel ± atezolizumab in advanced squamous NSCLC. Presented at: IASLC 20th World Conference on Lung Cancer; September 7-10, 2019; Barcelona, Spain. Abstract OA14.02.
3. https://ascopost.com/news/september-2019/final-overall-survival-results-of-impower131-trial-in-advanced-squamous-nsclc/

Підготував ***Олексій Терещенко***

Анкета читача

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України»,03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2 .

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові .....
.....
.....
Спеціальність, місце роботи .....
.....
Індекс .....
місто .....
село .....
район ..... область .....
вулиця ..... будинок .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
роб. .....
моб. .....
E-mail: .....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис _____

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?
.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.
.....
1. .....
2. .....
3. .....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?
.....
.....
.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....
.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?
.....

На яку тему? .....
.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?
.....
.....

сила змінити лікування **ТКЛШ**

Вже рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із **CD30+ ТКЛШ**, що потребують системної терапії[1]

Takeda ONCOLOGY

АДЦЕТРИС®
брентуксимабу ведотин

ТКЛШ: Т-клітинна лімфома шкіри.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®.

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.** Дуже часто (≥ 1/10): інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, кашель, диспное, нудота, діарея, блювання, запор, абдомінальний біль, висипання, свербіж, артралгія, міалгія, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, зниження маси тіла. Часто (≥ 1/100 але, < 1/10): оперізуючий герпес (Herpes zoster), пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, запаморочення, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), алопеція, біль у спині, озноб. З невідомою частотою: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія. **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 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/1218/0053

Н. Майлз Прінс, Юун Х. Кім, Стівен Морвіц та ін., від імені дослідницької групи ALCANZA

Брентуксимабу ведотин або препарат за вибором лікаря у лікуванні пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри (ALCANZA): міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази

Т-клітинні лімфоми шкіри є групою рідкісних неходжкінських лімфом з неоднорідними характеристиками, тяжким свербежем і періодичним виникненням інфекційних ускладнень. Найпоширенішими їх формами є грибоподібний мікоз і синдром Сезарі. Щорічна захворюваність на Т-клітинні лімфоми шкіри у США становить приблизно 7,5 на 1 млн. Пізні стадії грибоподібного мікозу та синдрому Сезарі (IIB-IVB) проявляються як шкірні пухлини, еритродермії або позашкірні ураження й асоціюються зі зниженням якості життя та скороченням виживаності порівняно з ранніми стадіями (IA-IIA).

Рівномірна експресія антигену CD30 на клітинній поверхні визначає підгрупу Т-клітинних лімфом, відомих як CD30-позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання, що включають первинну шкірну анапластичну великоклітинну лімфому. Грибоподібний мікоз часто має експресію CD30, хоча і гетерогенну.

На ранніх стадіях захворювання контроль симптомів часто забезпечується терапією, спрямованою на симптоми з боку шкіри. Радикальне лікування при пізніх стадіях хвороби неможливе. У рандомізованих дослідженнях не визначено кращу системну терапію. Ретиноїди та метотрексат рекомендуються у настановах щодо стандартів лікування грибоподібного мікозу та первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфоми в усьому світі, включаючи настанови з клінічної практики Національної онкологічної мережі США, Європейського товариства медичної онкології та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань.

Бексаротен є стандартом лікування в усіх регіонах, клініки яких беруть участь у цьому дослідженні, і єдиною терапією, схваленою як Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), так і Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування шкірних проявів розгорнутої стадії Т-клітинної лімфоми шкіри у пацієнтів з рефрактерністю до однієї або кількох ліній системної терапії. Частка пацієнтів, у яких досягається об'єктивна відповідь (тривалістю приблизно 4-6 міс) на більшість схем монотерапії, становить 20-35%. Схеми багатокомпонентної хіміотерапії забезпечують аналогічну нетривалу відповідь і призначені для пацієнтів, які не відповіли на системну монотерапію або мають істотне поширення захворювання із залученням лімфатичних вузлів і внутрішніх органів.

Брентуксимабу ведотин є кон'югатом анти-CD30-антитіла та лікарської речовини, який отримав схвалення регуляторних органів більш ніж 65 країн для лікування рецидивної або рефрактерної лімфоми Ходжкіна та системної анапластичної великоклітинної лімфоми.

У дослідженні II фази за участю 48 пацієнтів з CD30-позитивними рецидивними або рефрактерними Т-клітинними лімфомами шкіри брентуксимабу ведотин проявляв помітну активність: у 35 (73%) з 48 пацієнтів досягнуто об'єктивної відповіді, у 35% – повної відповіді, медіана виживаності без прогресування становила 1 рік. Ефективність було зареєстровано у 15 (54%) із 28 пацієнтів з грибоподібним мікозом, у яких досягнуто об'єктивної відповіді незалежно від рівня експресії CD30; також об'єктивна відповідь отримана у 12 (100%) пацієнтів з CD30-позитивною первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою та/або лімфоматоїдним папульозом. У іншому дослідженні II фази у 32 пацієнтів з рецидивним або рефрактерним грибоподібним мікозом чи синдромом Сезарі у 21 (70%) з 30 пацієнтів досягнута об'єктивна відповідь, причому ефективність відзначена при всіх рівнях експресії CD30.

Наведені приклади послужили підґрунтям для проведення дослідження ALCANZA, метою якого було вивчення ефективності та безпечності застосування брентуксимабу ведотину порівняно з препаратом за вибором лікаря (метотрексатом або бексаротеном) у раніше лікованих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри. На нашу думку, це найбільше дослідження III фази нового системного препарату, у якому він порівнюється зі стандартною терапією у пацієнтів з Т-клітинною лімфомою шкіри.

Методи

Дизайн дослідження та пацієнти

ALCANZA – міжнародне відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження III фази використання брентуксимабу ведотину порівняно зі стандартною терапією для лікування пацієнтів із CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри. Дослідження проводилося у 52 дослідницьких центрах 13 країн відповідно до принципів Належної клінічної практики (GCP) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH), а також відповідних нормативних документів. Протокол був схвалений локальними етичними комітетами або наглядовими радами установ.

До дослідження включали дорослих пацієнтів (віком ≥18 років) з CD30-позитивним грибоподібним мікозом, які пройшли принаймні одну лінію системної терапії, або дорослих пацієнтів із CD30-позитивною первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою, які пройшли принаймні одну лінію системної чи променевої терапії (статус за ECOG від 0 до 2). Пацієнтів вважали CD30-позитивними, якщо в одному або кількох зразках біопсії було 10% чи більше CD30-позитивних злоякісних клітин або лімфоїдного інфільтрату за визначенням експертного центру. У пацієнтів з грибоподібним мікозом для біопсії брали два або більше зразки шкіри з окремих уражень, а у пацієнтів із первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою – один або кілька зразків. Пацієнти з прогресуванням захворювання на тлі попередньої терапії метотрексатом або бексаротеном не підлягали включенню. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Рандомізація та маскування

Пацієнти були рандомізовані (1:1) за допомогою інтерактивної системи голосової та вебвідповіді у групи брентуксимабу ведотину або традиційної терапії. Список рандомізації був сформований статистом компанії «Такеда», який не брав подальшої участі у дослідженні. Лікування проводилося без маскування. Рандомізація була стратифікована за базовим діагнозом.

Процедури та оцінювання результатів

Пацієнти отримували або брентуксимабу ведотин внутрішньовенно 1,8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні (до 16 циклів), або препарат за вибором лікаря – метотрексат перорально 5-50 мг 19 разів на тиждень (до 48 тижнів), або бексаротен перорально 300 мг/м^2 площі поверхні тіла (цільова доза) 1 раз на добу (протягом 48 тижнів). Дослідникам дозволялося коригувати дозу при проявах токсичності з використанням усталених принципів її модифікації для кожного препарату. Лікування тривало до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Оцінювання щодо безпеки, токсичності, відповіді на лікування та прогресування захворювання проводилося 1 раз на 3 тижні до введення препарату в 1-й день кожного циклу та наприкінці лікування.

Первинною кінцевою точкою була частота об'єктивної відповіді, що тривала принаймні 4 міс (ЧОВ4). Мета цієї кінцевої точки полягала у фіксації тривалості відповіді на досліджуваний препарат, на яку мінімально впливає інша терапія. Ця кінцева точка була обрана тому, що для пацієнтів з Т-клітинною лімфомою шкіри коротка клінічна відповідь може не приносити істотної користі. Інтерпретація виживаності без прогресування ускладнюється тим, що пацієнти, у яких виникли симптоми, часто починають альтернативну терапію раніше від визначення критеріїв прогресування за протоколом. Отже, оцінювання відповіді при Т-клітинній лімфомі шкіри має відображати реакції, які не зазнають впливу наступних процедур. Оцінювали кінцеві точки, які є більш актуальними для характеристики відповіді при Т-клітинній лімфомі шкіри, ніж виживання без прогресування, такі як ЧОВ4 – кінцева точка, що фіксує як єдиний параметр два клінічно важливих аспекти успішності лікування: частку пацієнтів, у яких досягнута відповідь, та її тривалість. Ключовими вторинними кінцевими точками були частка пацієнтів, у яких досягнута повна відповідь, виживаність без прогресування захворювання та ступінь тяжкості симптомів, який вимірювали за оцінкою симптомів у анкеті Skindex-29, розробленій для визначення якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я. Інші вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, тривалість відповіді з боку шкіри, виживаність без подій, визначення емоційного та функціонального стану за анкетою Skindex-29, загальну функціональну оцінку терапії раку (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G), вимірювання концентрації брентуксимабу ведотину та монометил ауристатину Е у крові, оцінку імуногенності та безпеки.

Для визначення ЧОВ4 та прогресування захворювання загальні результати оцінки розглядав незалежний експертний центр, використовуючи консенсусні рекомендації Міжнародного товариства лімфом шкіри та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань. Цей експертний центр складався з незалежних дерматологів (для розгляду фотографій поверхні шкіри та оцінок Модифікованого інструменту зваженої оцінки ступеня тяжкості – modified severity weighted assessment tool, mSWAT), рентгенологів (для розгляду зображень комп'ютерної, магнітно-резонансної та позитронної емісійної томографії з метою визначення залучення лімфатичних вузлів і органів), а також патологоанатома (для встановлення кількості клітин Сезарі у периферичній крові пацієнтів з грибоподібним мікозом). Глобальний результат оцінки складався з кількох параметрів: оцінки стану шкіри за mSWAT, рентгенографічного аналізу вузлів і внутрішніх органів незалежним експертним центром, а для пацієнтів з грибоподібним мікозом – визначення кількості клітин Сезарі. Усі пацієнти, в яких не спостерігалося прогресування захворювання після закінчення лікування, мали проходити обстеження стосовно відповіді на терапію та виживання через кожні 12 тижнів протягом щонайменше 24 міс, потім – через кожні 6 міс до прогресування захворювання, смерті, відмови від участі у дослідженні або закриття дослідження. Загальна відповідь на основі показника глобальної відповіді була підтверджена стійкою відповіддю з боку шкіри за оцінкою mSWAT. Дослідники оцінювали виживаність без прогресування, використовуючи два критерії: попередньо визначений критерій, який включав усі події, незважаючи на два або більше пропущених візити чи початок наступної лінії протипухлинної терапії (критерії EMA), та критерій аналізу чутливості, який цензурував пацієнтів при останній оцінці до пропущеного візиту або початку наступної лінії протипухлинної терапії (критерії FDA). Відповіді у розділах Skindex-29 були перераховані на 100 балів за допомогою встановлених правил оцінки (більші оцінки вказують на підвищення тяжкості симптомів і зниження якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я). Оцінка FACT-G була розрахована відповідно до встановлених правил (версія 4); для всіх підрахунків FACT-G та загальної оцінки більший бал свідчить про покращення якості життя.

Побічні ефекти, що виникали під час лікування, оцінювали згідно з загальними критеріями з термінології Національного інституту раку США для небажаних явищ (версія 4.03).

Це дослідження було зареєстровано на ClinicalTrials.gov за номером NCT01578499.

Результати

Між 13 серпня 2012 та 31 липня 2015 року ми включили у дослідження та рандомізували 131 пацієнта (66 у групу

Продовження на стор. 16.

Н. Майлз Прінс, Юун Х. Кім, Стівен Морвіц та ін., від імені дослідницької групи ALCANZA

Брентуксимабу ведотин або препарат за вибором лікаря у лікуванні пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри (ALCANZA): міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази

Продовження. Початок на стор. 15.

брентуксимабу ведотину та 65 у групу препарату за вибором лікаря). Загалом лікування було призначено 128 пацієнтам (64 в кожній групі); 3 пацієнти були виключені через недостатню експресію CD30.

Початкові характеристики пацієнтів були, як правило, збалансованими між групами, за винятком того що у групі брентуксимабу ведотину було більше пацієнтів із грибоподібним мікозом і позашкірними проявами первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфоми стадії IVB. У 97 пацієнтів, яким призначено лікування, був грибоподібний мікоз, а у 31 – первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома.

При медіані спостереження 22,9 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 18,4-26,1) показник ЧОВ4 значно відрізнявся на користь групи брентуксимабу ведотину порівняно з групою препарату за вибором лікаря: ЧОВ4 становила 56,3 (36 із 64 пацієнтів) проти 12,5% (8 з 64 пацієнтів), внаслідок чого різниця між групами дорівнювала 43,8% (95% ДІ 29,1-58,4; p<0,0001; табл.). Ця перевага групи брентуксимабу ведотину спостерігалася як для підгрупи грибоподібного мікозу, так і первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфоми: 50 (24 з 48 пацієнтів) проти 10% (5 з 49) та 75 (12 з 16) проти 20% (3 з 15) відповідно. Збільшення ЧОВ4 у групі брентуксимабу ведотину було послідовним у всіх ключових підгрупах, включаючи осіб зі шкірними та позашкірними проявами захворювання. Середня початкова експресія CD30 у всіх біопсійних зразках для кожного пацієнта складала від 3 до 100%, а ЧОВ4 на введення брентуксимабу ведотину спостерігалася при усіх рівнях експресії CD30. Частка пацієнтів, у яких досягнута об'єктивна відповідь (будь-якої тривалості), була більшою у групі брентуксимабу ведотину – 67% (43 з 64 пацієнтів), ніж у групі препарату за вибором лікаря – 20% (13 з 64); p<0,0001; табл.). Частка пацієнтів, у яких досягнута повна відповідь, також була більшою у групі брентуксимабу ведотину – 16% (10 з 64 осіб), ніж у групі препарату за вибором лікаря – 2% (1 з 64); p=0,0046; скоригована p=0,0046; табл.). У 20 (41%) з 49 хворих на грибоподібний мікоз у групі препарату за вибором лікаря та 37 (77%) з 48 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину зниження mSWAT складало 50% або вище (рис. 1). Слід відзначити, що у 10 (63%) з 16 пацієнтів з первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою у групі брентуксимабу ведотину рівень шкірних проявів захворювання знизився на 100%.

Перевагу брентуксимабу ведотину було виявлено для всіх ключових вторинних кінцевих точок. Медіана виживаності без прогресування захворювання за критеріями ЕМА становила 16,7 міс в групі брентуксимабу ведотину проти 3,5 міс у групі препарату за вибором лікаря (СР 0,270; 95% ДІ 0,169-0,430; p<0,0001; скоригована p<0,0001; рис. 2), а медіана виживаності без прогресування відповідно до критеріїв FDA становила 17,2 проти 3,5 міс (СР 0,181; 0,101-0,324; p<0,0001). Припущення про співвідношення ризиків було підтверджене. Після лікування 38 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину та 47 – у групі препарату за вибором лікаря отримали ще одну або декілька ліній протипухлинної терапії.

Згідно з оцінкою пацієнтами тяжкості симптомів, визначеною за анкетою Skindex-29, у групі брентуксимабу ведотину мало місце більш виражене полегшення симптомів порівняно з групою препарату за вибором лікаря: середнє максимальне зниження показника склало -27,96 (СВ 26,877) проти -8,62 (17,013; p<0,0001; скоригована p<0,0001), тобто середнє максимальне зменшення показника становило -18,9 (95% ДІ 26,6-11,2).

Результати опитування FACT-G не показали істотних відмінностей між двома групами лікування як для загального показника, так і для показників за будь-яким підрозділом.

Медіана виживаності без подій становила 9,4 міс в групі брентуксимабу ведотину проти 2,3 міс в групі препарату за вибором лікаря (СР 0,285; 95% ДІ 0,189-0,429; p<0,0001). Середня тривалість відповіді у 43 пацієнтів з отриманою відповіддю на лікування брентуксимабу ведотином становила 15±1 міс (95% ДІ 9,7-25,5) проти 18,3 міс (3,5-18,4) для 13 пацієнтів, у яких досягнута відповідь на лікування препаратом за вибором лікаря. Середня тривалість відповіді з боку шкіри у 47 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину, у яких була така відповідь, становила 20,6 міс (14,1-25,7) проти 18,3 міс (3,5-18,9) у 19 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря.

Загалом 128 пацієнтів пройшли лікування у межах дослідження та були включені до популяції оцінки безпеки (брентуксимабу ведотин – n=66, препарат за вибором лікаря – n=62). Середня тривалість лікування склала 269 днів (12 (МКІ 5-16) 3-тижневих циклів) для брентуксимабу ведотину проти 114 днів для бексаротену (еквівалентно 5,5 (МКІ 3-11) 3-тижневим циклам) і 77 днів для метотрексату (еквівалентно 3 (МКІ 2-6) 3-тижневим циклам). Найчастішими причинами припинення лікування були завершення 16 циклів у групі брентуксимабу ведотину (23 (35%) з 66 пацієнтів) та прогресування захворювання у групі препарату за вибором лікаря (40 (62%) з 65).

Серйозні побічні явища були подібні і виникли у 19 (29%) з 66 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину та 18 (29%) з 62 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря. Припинення участі у дослідженні через побічні явища мало місце у 16 (24%) пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину проти 5 (8%) у групі препарату за вибором лікаря. Чотири випадки смерті під час лікування у групі брентуксимабу ведотину (три не пов'язані з досліджуваним препаратом: по 1 – прогресування захворювання, сепсис та емболія легень та один випадок синдрому поліорганної недостатності у пацієнта з T3bN0M1 первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою, віднесений дослідником на рахунок лізису пухлини, викликаного брентуксимабу ведотином у вісцеральних вогнищах лімфоми) зафіксовані не пізніше ніж через 30 днів після введення останньої дози. Загалом у групі брентуксимабу ведотину було зареєстровано 16 (24%), а у групі препарату за вибором лікаря – 14 (23%) летальних випадків за період спостереження в середньому 22,9 міс.

Небажані явища 3-4 ступеня були зафіксовані у 27 (41%) з 66 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину та 29 (47%) з 62 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря. Серед небажаних явищ, що часто (≥10% пацієнтів) спостерігалися під час лікування, периферична сенсорна нейропатія найчастіше реєструвалася в групі брентуксимабу ведотину. Периферична нейропатія – відомий прояв токсичності при лікуванні брентуксимабом ведотином – була зафіксована у 44 (67%) із 66 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину (n=17, ступінь 1; n=21, ступінь 2; n=6, ступінь 3) і 4 (6%) із 62 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря (n=1, ступінь 1; n=3, ступінь 2). Дев'ять пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину припинили призначене лікування через периферичну нейропатію (у групі препарату за вибором лікаря такі випадки відсутні). Під час останнього візиту (медіана 22,9 міс) у 36 (82%) із 44 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину спостерігалося зменшення вираженості (стадія ≥1) або зникнення периферичної нейропатії. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (відома ознака токсичності при лікуванні метотрексатом) рідко спостерігалося у будь-якій групі. Підвищена концентрація тригліцеридів (відомий прояв токсичності при лікуванні бексаротеном) виявлена в 1 (2%) з 66 пацієнтів, які отримували брентуксимаб ведотин (ступінь 1), в 11 (30%) пацієнтів, які отримували бексаротен (n=1, ступінь 1; n=2, ступінь 2; n=5, ступінь 3; n=3, ступінь 4). Інші небажані явища, що виникли під час лікування, відповідали встановленим профілям безпеки зазначених лікарських засобів.

Обговорення

Це міжнародне відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження III фази продемонструвало значне збільшення частки раніше лікованих пацієнтів з грибоподібним мікозом або первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою, які досягли загальної об'єктивної відповіді, що тривала принаймні 4 міс, при лікуванні брентуксимабу ведотином, порівняно з препаратом за вибором лікаря – метотрексатом або бексаротеном. Зокрема, лікування

Таблиця. **Відповідь пацієнтів за клінічною стадією захворювання під час базового візиту**

Показник	Брентуксимабу ведотин				Препарат за вибором лікаря – метотрексат або бексаротен (n=64)			
	Разом (n=66)	ЧОВ4	ЧОВ	ПВ	Разом (n=64)	ЧОВ4	ЧОВ	ПВ
Популяція ITT	66 (100%)	36 (56%)*	43 (67%)	10 (16%)	64 (100%)	8 (13%)†	13 (20%)	1 (2%)
Грибоподібний мікоз	48 (75%)	24 (50%)	31 (65%)	5 (10%)	49 (77%)	5 (10%)	8 (16%)	0
Стадія §								
IA-IIA	15 (31%)	6 (40%)	8 (53%)	1 (7%)	18 (37%)	4 (22%)	5 (28%)	15 (31%)
IIB	19 (40%)	12 (63%)	13 (68%)	3 (16%)	19 (39%)	1 (5%)	3 (16%)	0
IIIA-IIIB	4 (8%)	2 (50%)	3 (75%)	0	2 (4%)	0	0	0
IVA	2 (4%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	9 (18%)	0	0	0
IVB	7 (15%)	2 (29%)	4 (57%)	0	0	NA	NA	NA
Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома	16 (25%)	12 (75%)	12 (75%)	5 (31%)	15 (23%)	3 (20%)	5 (33%)	1 (7%)
Поширеність захворювання ‡								
Лише шкіра	9 (56%)	8 (89%)	8 (89%)	4 (44%)	11 (73%)	3 (27%)	5 (45%)	1 (9%)
Позашкірні прояви захворювання	7 (44%)	4 (57%)	4 (57%)	1 (14%)	4 (27%)	0	0	0

*Дані наведено у n (%). Частка ЧОВ4, ЧОВ та ПВ залежить від кількості пацієнтів у загальній колонці. ЧОВ4 – досягнуто об'єктивної відповіді, що триває принаймні 4 міс. ЧОВ – досягнуто об'єктивної відповіді. ПВ – повна відповідь. ITT – популяція призначеного лікування. NA – не застосовується. * Один пацієнт з грибоподібним мікозом у групі брентуксимабу ведотину досягнув часткової відповіді після C1, C2 і C3 і припинив участь через виникнення побічної реакції. Через 3-4 міс пацієнт отримував хіміотерапію (гемцитабін) до закінчення лікування. Загальна тривалість відповіді, в тому числі після прийому гемцитабіну, становила 4,8 міс. † Один пацієнт з первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою у групі бексаротену, який досяг часткової відповіді після C2 і підтримував її при C5, вирішив відмовитися від лікування. Пацієнт отримував метотрексат приблизно 3-5 міс після відповіді на бексаротен, але до закінчення лікування. Загальна тривалість відповіді, у тому числі після прийому метотрексату, становила 4,4 міс. ‡ Частка у кожній підкатегорії в загальній колонці залежить від кількості пацієнтів з кожним підтипом захворювання. § Дані про стадію одного пацієнта у кожній групі були неповними і не включені в таблицю: в 1 пацієнта із групи брентуксимабу ведотину досягнута часткова відповідь і в 1 пацієнта у групі препарату за вибором лікаря не отримана відповідь на лікування.*

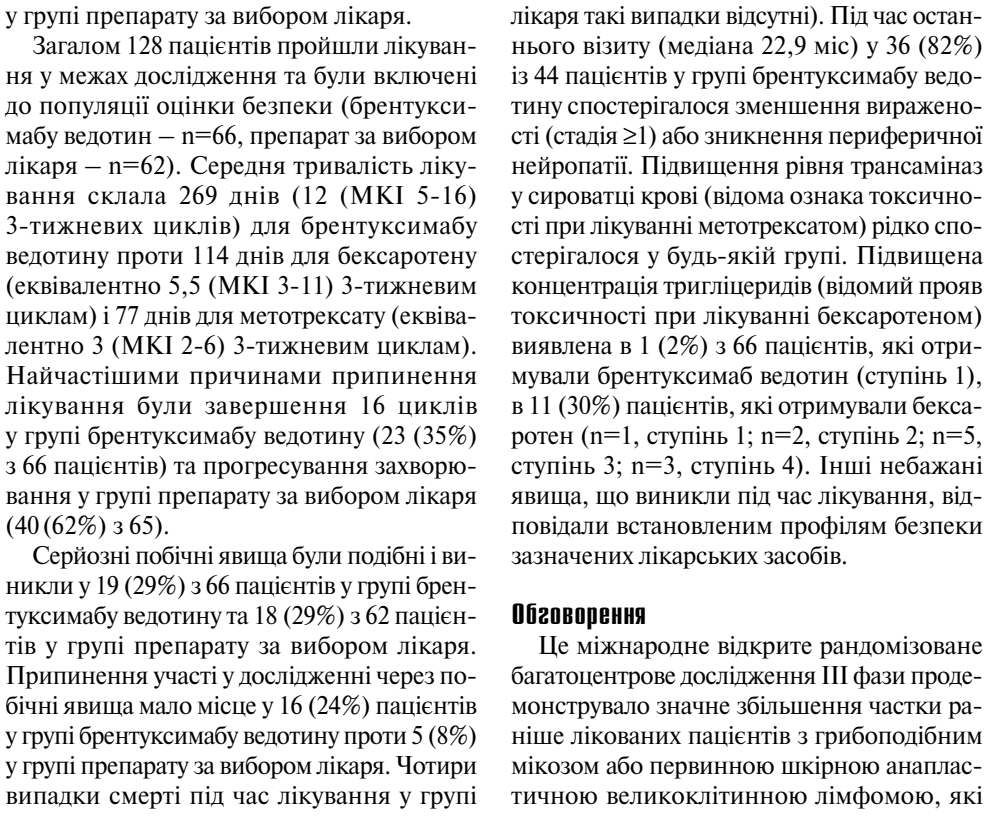


Рис. 1. Максимальна процентна зміна mSWAT

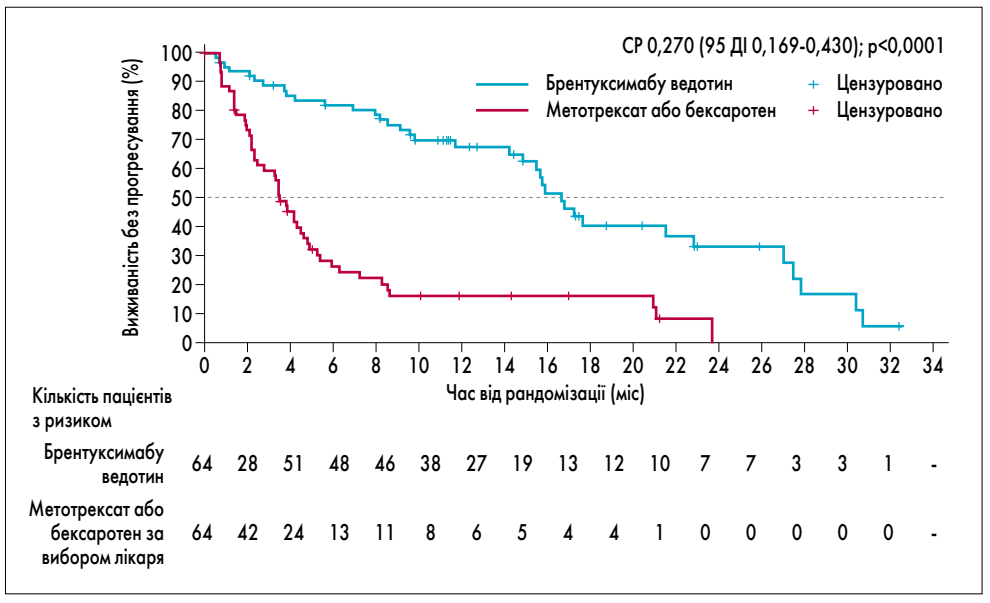


Рис. 2. Виживаність без прогресування, яку оцінювали в популяції призначеного лікування в цілому шляхом проведення незалежної експертизи з використанням цензурування за методичними рекомендаціями EMA, що враховують усі події, незважаючи на пропущені візити або початок нової протипухлинної терапії перед подією

брентуксимабу ведотином порівняно з метотрексатом або бексаротеном забезпечувало абсолютне покращення ЧОВ4 на 43,8% (95% ДІ 29,1-58,4): 56,3 (36 з 64 пацієнтів) проти 12,5% (8 з 64) відповідно.

Аналіз результатів виживаності без прогресування показав, що між досліджуваними групами виникає раннє розділення, яке надалі лише збільшується: при лікуванні брентуксимабу ведотином ризик прогресування захворювання зменшився у 3,7 раза, а перевага за виживаністю без прогресування в середньому дорівнювала 13,2 міс (16,7 проти 3,5 міс). Ефективність брентуксимабу ведотину також полягала у поліпшенні щодо усіх інших ключових вторинних кінцевих точок, включаючи частку пацієнтів, які досягли повної відповіді, та ступінь тяжкості симптомів, що оцінювався за анкетою якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (Skindex-29). Серед пацієнтів обох груп, у яких досягнута відповідь на лікування, її тривалість була подібною; однак у групі препарату за вибором лікаря відповідь отримана лише у 13 пацієнтів, а у групі брентуксимабу ведотину – у 43. Частка пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді у групі препарату за вибором лікаря, склала 16% (n=8) для грибоподібного мікозу та 33% (n=5) для первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфоми. Це відповідає значенням, зафіксованим для затверджених системних препаратів для лікування Т-клітинної лімфоми шкіри, – ромідепсину та вориностату, які, як правило, становили близько 30-35%. Проте частку пацієнтів з об'єктивною відповіддю у нашому дослідженні визначали за консенсусними критеріями загальної оцінки, тоді як вориностат в основному оцінювали за відповіддю з боку шкіри, а ромідепсин – за допомогою нетрадиційного методу. У даному дослідженні у групі препарату за вибором лікаря відповідь досягається у меншої частки пацієнтів, ніж у попередніх дослідженнях метотрексату або бексаротену. Так, у попередніх дослідженнях бексаротену – єдиної терапії, затвердженої як EMA, так і FDA для лікування шкірних проявів Т-клітинної лімфоми шкіри, – повідомлялося про отримання об'єктивної відповіді у 45% пацієнтів з лімфомою на пізній стадії та 54% пацієнтів з ранньою стадією лімфоми. Об'єктивна відповідь була зареєстрована у 33% пацієнтів, які отримували метотрексат, широко рекомендований для лікування первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфоми. Ці відмінності, ймовірно, пов'язані з тим, що у попередніх дослідженнях використовували менш суворі та стандартизовані інструменти оцінки відповіді або інший режим дозування, ніж у нашому дослідженні. Крім того, попередні дослідження зосереджувалися на оцінці лише шкірних проявів захворювання, без детальної оцінки лімфатичних вузлів, внутрішніх органів і крові. Для порівняння: у даному дослідженні 50% або більше зниження компонента шкірних проявів захворювання, виміряного за mSWAT, спостерігалося у 41% (n=20) пацієнтів з грибоподібним мікозом у групі препарату за вибором лікаря та 77% (n=37) у групі брентуксимабу ведотину.

Профілі безпеки групи брентуксимабу ведотину та компараторів показали подібні пропорції пацієнтів з серйозними небажаними явищами, хоча в групі брентуксимабу ведотину спостерігалося більше небажаних явищ та припинення участі у дослідженні через них. Проте застосування брентуксимабу ведотину було значно довшим, ніж інших препаратів. У групі препарату за вибором лікаря не повідомляли про смерть під час лікування; 1 з 4 випадків смерті під час лікування у групі брентуксимабу ведотину був визнаний дослідником як пов'язаний з лікуванням. Єдиними небажаними явищами 3 або іншого вищого ступеня з 5-відсотковою або більшою різницею між групами були периферична нейропатія, відома токсичність при лікуванні брентуксимабу ведотином, симптоми якої у більшості пацієнтів зникали або полегшувалися після припинення чи завершення лікування, а також підвищений рівень тригліцеридів, що частіше спостерігався у пацієнтів, які приймали бексаротен. Гіпертригліцеридемію усіх ступенів раніше було реєстровано у 46 (79%) з 58 пацієнтів, які отримували бексаротен на ранній стадії Т-клітинної лімфоми шкіри. Хоча для контролю цих проявів токсичності запропоновано профілактичні стратегії та титрування дози, подібність інтенсивності доз у групах дослідження, про яке йдеться у цій статті, підкреслює зусилля лікарів щодо оптимізації контролю небажаних явищ та дози бексаротену у цих пацієнтів.

Брентуксимабу ведотин був пов'язаний зі значно кращим співвідношенням пацієнтів, які досягли об'єктивної загальної відповіді, що тривала принаймні 4 міс, або повної відповіді, збільшенням безрецидивної виживаності та зменшенням ступеня тяжкості симптомів порівняно з препаратами за вибором лікаря – метотрексатом або бексаротеном. Ці дані становлять переконливі докази на користь лікування брентуксимабу ведотином при рецидивній або рефрактерній CD30-позитивній Т-клітинній лімфомі шкіри.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7

Матеріал опубліковано за підтримки компанії «Такеда Україна».

UA/ADC/1019/0055

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті
www.health-ua.com

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

Мобільні прилади та здоров'я

Цифрові технології в сучасному світі дедалі більше охоплюють усі сфери життя, в тому числі галузь охорони здоров'я. Пропонуємо до уваги читачів огляд сучасних можливостей віддаленої діагностики та терапії захворювань за допомогою мобільних девайсів. При цьому зупинимося й на різноманітних організаційних, правових та етичних викликах, що постають перед суспільством у зв'язку із впровадженням технологій мобільного здоров'я.

Пасивні сенсори

Найбільш розповсюдженими приладами, оснащеними пасивними сенсорами, є смартфони. За даними Pew Research Center, 81% дорослих жителів Північної Америки мають смартфон. Сучасні мобільні телефони обладнані дев'ятиосьовим інерційним сенсором руху, що відмічає рух і положення телефона в тривимірному просторі; трьохосьовим акселерометром, який вимірює прискорення руху; трьохосьовим гіроскопом для виміру ротації девайса навколо трьох осей; а також магнетометром, що компенсує магнітний зсув для більш точного визначення положення в просторі. Ці сенсори дозволяють вимірювати фізичні показники, наприклад кількість кроків людини за добу. Більшість смартфонів також можуть визначати географічне місцезнаходження, атмосферний тиск, освітлення, голос і тиск на сенсорний екран приладу. Таким чином, можливо використовувати смартфон як детектор падінь, спірометр (за допомогою визначення тиску повітря на мікрофон), а також для вимірювання частоти серцевих скорочень.

Останнім часом широкого використання набувають «розумні» годинники і фітнес-браслети. У 2017 р. у США 17% дорослих використовували такі прилади. Оскільки фітнес-браслети та смарт-годинники оснащені тими ж сенсорами, що й смартфони, вони можуть використовуватися для детекції рухів, асоційованих із курінням і судомною активністю. Часто ці девайси обладнані фотоплетизмографічними сенсорами, що здатні вимірювати пульс і зміни частоти серцевих скорочень. Наразі два прилади мають дозвіл Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) за формою 510(k), вони можуть виконати електрокардіографічне дослідження за допомогою вбудованих у смартфон чи розумний годинник електродів і таким чином діагностувати фібриляцію передсердь.

Інновації у світі електронних сенсорів відкривають багато нових можливостей для їх клінічного застосування. Так, за допомогою сенсорних патчів можна виміряти м'язову активність й оцінити поставу; радіочастотні сенсори, що розміщуються поверх одягу, можуть виявити набряк легень; «розумні» тканини можуть виміряти зміни сили, тиску, вологості та температури, що може стати в нагоді під час неврологічної реабілітації.

У 2017 р. FDA була ухвалена нова технологія моніторингу прихильності пацієнтів до фармакотерапії. Її суть полягає в тому, що в таблетку вбудовується мініатюрний сенсор. Коли таблетка потрапляє в кисле середовище шлунка, цей сенсор відправляє сигнал на сенсорний патч (Hafezi et al.).

Смартфони та девайси разом із сенсорами, вбудованими в інші повсякденні об'єкти, створюють так званий Інтернет речей (Internet of Things). Наприклад, житло, обладнане технологією «Розумний дім», може бути оснащене руховими й іншими сенсорами, які здатні слідкувати за ознаками життєдіяльності та руховою активністю (включно з падіннями) людей похилого віку (Majumder et al.). У Чикаго діє проект «Масив речей» (Array of Things), який збирає дані від 500 сенсорів щодо забруднення повітря, шуму, температури, а також пішохідного та транспортного руху. Ці дані використовуються для дослідження впливу факторів навколишнього середовища на розвиток хвороб.

Активні сенсори

Суб'єктивні відчуття, такі як біль та інші симптоми, наразі можуть бути зібрані тільки під час опитування пацієнта. Донедавна ця інформація збиралася у формі опитувальників, які заповнювалися пацієнтом з інтервалами в кілька тижнів чи місяців. Ці опитувальники включали запитання про частоту певних симптомів чи явищ за певний період часу, наприклад протягом останнього тижня. Але з поширенням гаджетів стало можливим впровадження кардинально іншого підходу до збору суб'єктивних даних. Так звана екологічна миттєва оцінка (ecologic momentary assessment, EMA) включає в себе повторюваний збір інформації про поведінку та досвід суб'єкта на цей момент у реальному часі та природному середовищі суб'єкта (Shiffman et al.).

Екологічна миттєва оцінка дозволяє уникнути помилок при пригадуванні, які виникають під час заповнення опитувальників. Цей метод можна використовувати багато разів на день, щоб зафіксувати зміни у відповіді пацієнта за короткий період часу. Зазвичай миттєва оцінка проводиться у формі простих текстових повідомлень або мобільних додатків із короткими запитаннями з кількома варіантами відповіді. За допомогою цього підходу можна збирати інформацію про перебіг таких станів, як хронічний біль, тривожність, залежність від психоактивних речовин та ін. Метод екологічної миттєвої оцінки є багатообіцяючим не тільки в розрізі соціально-поведінкових наук, а й для застосування в лікуванні та клінічних дослідженнях.

Функціональні тести

За допомогою технологій мобільного здоров'я можна доповнювати стандартні тести функціонального навантаження. Прикладами цього можуть слугувати виконання 6-хвилинного тесту ходьби з використанням сенсора руху в смартфоні, оцінка тремору голосу при хворобі Паркінсона за допомогою мікрофона смартфона, а також оцінка когнітивних

Довідка ЗУ

Децентралізовані клінічні дослідження проводяться за допомогою технологій телемедицини, мобільного здоров'я або на базі місцевих закладів охорони здоров'я з використанням таких процедур, як віртуальне залучення учасників, пересилка досліджуваних продуктів учасникам чи оцінка результатів за допомогою смартфонів.

Цифрові біомаркери – зібрані за допомогою цифрових технологій фізіологічні та поведінкові показники, які можуть пояснювати, передбачати події, пов'язані зі здоров'ям, або впливати на них.

Цифрова діагностика – застосування зовнішніх сенсорів, мобільних додатків, соціальних мереж і технологій визначення місцезнаходження, самостійно або в комбінації, для діагностики медичних станів.

Цифровий досвід пацієнта – сума всіх онлайн-взаємодій пацієнта (через веб-сайт, мобільні прилади, девайси) з організацією охорони здоров'я на всіх етапах надання медичних послуг.

Цифрова терапія – використання методів мобільного здоров'я самостійно або в комбінації з лікарськими препаратами й іншими терапевтичними втручаннями.

Екологічна миттєва оцінка – повторюваний збір інформації про поведінку та досвід суб'єкта на цей момент, у реальному часі та природному середовищі суб'єкта.

Дозвіл FDA надається медичним пристроям I та II класу, які становлять мінімальний ризик для здоров'я. Перед виведенням на ринок вони мають отримати дозвіл FDA за формою 510(k), тобто продемонструвати еквівалентність пристрою, раніше віднесеному FDA до одного з трьох класів.

Інтернет речей – мережа повсякденних об'єктів, обладнаних сенсорами та програмним забезпеченням, які звязані між собою та можуть обмінюватися інформацією через інтернет.

Медичний прилад – засіб чи інструмент, який використовується для діагностики хвороб і станів здоров'я або для їх лікування, полегшення симптомів та попередження розвитку хвороб. Для досягнення цих цілей медичний прилад не вступає в хімічні та метаболічні взаємодії на поверхні або всередині тіла людини.

Метадані – дані, що описують і надають інформацію про інші дані (наприклад, про автора документа, розмір зображення, характеристики пристрою).

Мобільне здоров'я – застосування сенсорів, мобільних додатків, соціальних мереж і технологій визначення місцезнаходження для отримання інформації щодо стану здоров'я людини, в тому числі з метою діагностики, лікування та попередження захворювань.

Дані про здоров'я, згенеровані пацієнтом, – дані, що стосуються здоров'я, створені, записані або зібрані пацієнтом.

Програмне забезпечення як медичний пристрій – програмне забезпечення, що призначене для медичних цілей і не є частиною фізичного медичного пристрою.

функцій, таких як пам'ять і швидкість реакції, за допомогою мобільних додатків. Наразі багато методів функціональної оцінки перебувають на етапі розроблення, але дані про користь цих методів є обмеженими.

Цифрові біомаркери

«Сирі» сенсорні дані, наприклад тривимірна акселерометрія, не можуть бути використані клініцистами або пацієнтами; для цього вони мають пройти процес обробки і перетворитися на цифрові біомаркери. Цифрові біомаркери – це зібрані за допомогою цифрових технологій фізіологічні та поведінкові виміри, які можуть пояснювати, передбачати події, пов'язані зі здоров'ям, або впливати на них. Прикладами цифрових біомаркерів можуть слугувати кількість пройдених кроків за день або середня нічна тривалість сну. Процес ідентифікації й оцінки клінічно значимих цифрових біомаркерів поки на початковому етапі. Потрібні об'єднані зусилля інженерів, спеціалістів із комп'ютерних наук і наук про дані, клініцистів та клінічних дослідників.

Цифрова діагностика і терапія

За даними метааналізу Noah, Keller, Mosadeghi і співавт., саме лише дистанційне спостереження за пацієнтами не покращує клінічних результатів. Так звана цифрова терапія використовує методи мобільного здоров'я самостійно або в комбінації з лікарськими препаратами й іншими терапевтичними втручаннями. Успішним прикладом доказового застосування цього методу є цифрова когнітивно-поведінкова терапія безсоння, зловживання психоактивними речовинами, синдрому гіперактивності та дефіциту уваги. Також є різноманітні системи нагадувань і корекції поведінки для ведення пацієнтів із такими захворюваннями, як цукровий діабет та артеріальна гіпертензія. Цифрова терапія, що поєднує інноваційні прилади та новітнє програмне забезпечення, включає в себе, наприклад, «розумні» інгалятори, які відслідковують частоту, час і місце їхнього застосування; програми віртуальної реальності для менеджменту болю; а також лікування панічних атак із використанням моніторів CO_2.

Наступним кроком може стати впровадження технологій цифрової діагностики. Наприклад, прилади для діагностики хвороби Паркінсона можуть аналізувати дані про поставу, ходу та голос людини, а моніторинг очних рухів може допомогти в розпізнаванні розладів аутистичного спектра. Ці й інші методи є багатообіцяючими, але потребують масштабних клінічних досліджень перед впровадженням.

Механізми та наслідки впровадження технологій мобільного здоров'я окреслено в таблиці.

Таблиця. **Механізми та можливі наслідки впровадження технологій мобільного здоров'я**

Механізми	Приклади	Потенційна вигода	Потенційна шкода
Когнітивна допомога пацієнтам (у розумінні або обмірковуванні проблеми)	Візуалізація рівня глюкози крові, дієти, фізичної активності та використання інсуліну в пацієнтів із ЦД 1 типу	Розуміння індивідуальної відповіді рівня глюкози крові на дієту та вправи	Неправильна інтерпретація, заплутування пацієнта
Когнітивна допомога спеціалістам охорони здоров'я	Візуалізація і узагальнення показників артеріального тиску, виміряних пацієнтом удома	Швидка оцінка амбулаторного контролю артеріального тиску без необхідності вираховувати середній рівень домашнього артеріального тиску	
Допомога пацієнтам у прийнятті рішень	Нагадування про прийом ліків	Покращення комплаєнсу	Спрощення причин поганої прихильності до терапії до забування прийняти ліки
Допомога лікарям у прийнятті рішень	Сповіщення, коли пацієнт використовує «розумний» інгалятор частіше певного порогового значення	Корекція лікування на більш ранній стадії захворювання	Хибні сповіщення, велика кількість сповіщень; неможливість надання відповіді в режимі реального часу
Мотивація для пацієнтів	Встановлення адаптивних цілей і винагород за кількість пройдених кроків	Індивідуальні стратегії для ініціювання та підтримання змін поведінки	

Наявні виклики

На шляху впровадження технологій цифрового здоров'я перед суспільством постає багато питань. Проблеми інтеграції мобільного здоров'я з клінікою пов'язані, по-перше, з великою кількістю даних, а по-друге, зі значною зайнятістю та перевантаженням спеціалістів охорони здоров'я. Вирішення цих завдань можливе шляхом визначення найбільш значимих біомаркерів, які презентуватимуться клініцистам і впливатимуть на їхні рішення. Також необхідно працювати над інтеграцією й оптимізацією даних, отриманих із різних девайсів та операційних систем (наприклад, Android та iOS), та наданням пацієнтам технічної підтримки в користуванні сенсорами та додатками мобільного здоров'я.

Важливим викликом є розробка законодавства, що регулюватиме технології цифрового здоров'я, зокрема їхню безпеку у використанні, приватність і збереження даних. Як і будь-які інноваційні технології, мобільне здоров'я ставить перед суспільством багато етичних питань. Непокоїть той факт, що користування смартфонами й інтернетом менш доступне для вразливих категорій населення (пацієнти з низьким рівнем доходу, особи з інвалідністю, люди похилого віку, жителі сільської місцевості). Менше охоплення таких пацієнтів технологіями мобільного здоров'я може ще більше посилити нерівність у питаннях надання медичної допомоги.

Для вирішення цих проблем необхідні спільні зусилля розробників приладів і програмного забезпечення, законодавчих та регуляторних органів, клініцистів й інших працівників охорони здоров'я, спрямовані на створення максимально безпечної, прозорої, взаємоінтегрованої та доступної для населення системи надання послуг цифрового здоров'я.

Стаття підготована за матеріалами:
Sim I. Mobile Devices and Health.
New England Journal of Medicine,
2019; 381 (10): 956-968.
doi:10.1056/NEJMra1806949

Підготувала ***Ганна Гаврюшенко***

АНОНС

У рамках Європейського семестру з психології

**Українська інженерно-педагогічна академія,
Харківський національний медичний університет,
University of Tromso (The Arctic University of Norway),
Academy of Psychotherapy (Germany, Offenburg),
Katowice School of Technology (Poland, Katowice),
ГО «Асоціація дитячих та сімейних психологів України»,
ГО «Інститут режисованої фільмотерапії та фільмотренінгу»**

запрошують вас взяти участь у

Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції

«Сучасні психологічні тенденції підтримки та відновлення психічного здоров'я особистості: теорія та практика»,

яка відбудеться

13-14 грудня 2019 р. у м. Харків.

Метою проведення заходу є представлення сучасних моделей підтримки, відновлення психічного здоров'я особистості (теоретичне й практичне обґрунтування) та надання медико-психологічної допомоги.

У програмі передбачено доповіді, майстер-класи та воркшопи провідних фахівців з України, Норвегії, Польщі, Німеччини.

Секції конференції:

1. Сучасні моделі підтримки та відновлення психічного здоров'я.
2. Сучасні проблеми надання медико-психологічної допомоги.
3. Сучасні стратегії роботи з психосоціальною травмою.

Місце проведення: Українська інженерно-педагогічна академія, вул. Університетська 16, м. Харків.

Довідки з організаційних питань можна одержати за телефонами:
+38 (050) 407-57-50 – Колчигіна Анна Валеріївна
+38 (093) 852-58-35 – Ломакін Андрій Олександрович
+38 (066) 555-67-77 – Красін Сергій Анатолійович

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

Леналідомід-Віста

Леналідомід 10, 15, 25 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

10 мг

15 мг

25 мг

Synthon ВИРОБНИЦТВО: Синтон Іспанія

Схема RVd (леналідомід + бортезоміб + дексаметазон):

- **перша лінія терапії та пріоритетна схема лікування множинної мієломи**, як вперше діагностованих випадків, так і у випадках рефрактерного та рецидивного перебігу хвороби.[1, 2]
- **перша лінія терапії та пріоритетна схема лікування множинної мієломи**, як у кандидатів на АТСК, так і не кандидатів на АТСК.[1, 2]
- **довготривалий контроль захворювання,** подовження виживання без прогресії **(ВБП).** Збільшення медіани ВБП на 1 рік у порівнянні зі схемою Rd.[3]
- **довготривала загальна виживаність (ЗВ).** Медіана ЗВ подовжується майже на 2 роки у порівнянні зі схемою Rd.[3]

Монотерапія леналідомідом є пріоритетом при виборі **підтримуючої терапії** множинної мієломи.[1, 2]

Література:
1. NCCN guidelines, version 2.2020, Multiple Myeloma
2. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, 2018
3. EHA 2019, Discovery of therapeutic synergies, leveraging the immune system against multiple myeloma, J.San Miguel, The quest for synergy: combination strategies in MM.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу. Склад: діюча речовина: леналідомід; 1 капсула тверда містить 10 мг, 15 мг, 25 мг леналідоміду; Антинеопластичні засоби та імуномодулятори. Імунодепресанти. Код АТХ L04A X04. Фармакологічні властивості. Механізм дії леналідоміду базується на протипухлинних, антиангіогенних, проеритропоетичних та імуномодулюючих властивостях. При мієлодиспластичному синдромі (МДС) з Del (5q) було показано, що леналідомід вибірково інгібує аномальне клонування шляхом збільшення апоптозу Del (5q) клітин. Клінічні характеристики. Показання. Множинна мієлома (ММ) Леналідомід-Віста як монотерапія показаний для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з уперше діагностованою ММ, які перенесли трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (ТАСК). Леналідомід-Віста у складі комбінованої терапії показаний для лікування дорослих пацієнтів із раніше неліковану ММ, яким протипоказана трансплантація. Леналідомід-Віста у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із ММ, які отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії Мієлодиспластичний синдром (МДС) Як монотерапія Леналідомід-Віста показаний для лікування дорослих пацієнтів із трансфузійно залежною анемією внаслідок низького- або проміжного-1 ризику виникнення МСД, пов'язаних з ізольованою делецією 5q цитогенетичною аномалією. Спосіб застосування та дози: Рекомендована початкова доза леналідоміду – 25 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів.Рекомендована доза дексаметазону – 40 мг перорально 1 раз на добу у дні 1, 8, 15 і 22 повторних 28-денних циклів. Пацієнти можуть продовжувати терапію із застосуванням леналідоміду та дексаметазону до прогресування хвороби або непереносимості. Підтримувальну терапію леналідомідом слід починати після адекватного відновлення гематологічних показників після ТАСК у пацієнтів без ознак прогресування. Лікування леналідомідом не можна починати, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) < 1×109/л та/або кількість тромбоцитів < 75×109/л. Рекомендована доза Рекомендована початкова доза леналідоміду – 10 мг перорально 1 раз на добу безперервно (з 1-го по 28-й день повторних 28-денних циклів), яку дають до прогресування хвороби або непереносимості. Після 3 циклів підтримувальної терапії леналідомідом дозу можна збільшити до 15 мг перорально 1 раз на добу, якщо доза переноситься. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Період вагітності. Жінки репродуктивного віку, окрім тих, які дотримуються всіх умов «Програми по запобіганню вагітності. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Сінтон Хіспанія, С.Л.

Реєстраційне посвідчення
№1212 від 30.05.2019

vista.org.ua
vista-mediclub.com

Множинна мієлома: огляд рекомендацій NCCN

Множинна мієлома (ММ) – це злоякісна пухлина, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини, що накопичуються у кістковому мозку і продукують моноклональний імуноглобулін. ММ становить близько 1,8% від усіх форм злоякісних новоутворень і 17% – від гематологічних. Найчастіше захворювання діагностують в осіб віком 65-74 роки. За підрахунками Американського товариства раку (ACS), у 2019 р. лише у США буде діагностовано 32 110 нових випадків ММ та 12 960 випадків смерті від цього захворювання. Основними факторами ризику розвитку ММ є похилий вік, генетична схильність, ожиріння, вплив іонізуючого випромінювання та деяких хімічних речовин. При ММ можуть уражатися різні органи, тому симптоми захворювання можуть значно варіювати.
Лікування ММ швидко розвивається із впровадженням препаратів нових класів і новішого покоління: імуномодулюючих засобів, інгібіторів протеасом, моноклональних антитіл та інгібіторів гістонової деацетилази. Інші нові імунотерапевтичні методи, як-от імунотерапія з використанням Т-клітин з химерними антигенними рецепторами і біспецифічні рекрутери Т-клітин, видаються дуже перспективними та надалі змінять комплекс наявних засобів і методів лікування.

Діагностика й обстеження

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) [1], початкове діагностичне обстеження в усіх пацієнтів включає вивчення анамнезу і фізикальний огляд, загальний аналіз периферичної крові, а також аспіраційну біопсію і трепанобіопсію кісткового мозку з подальшою оцінкою рівня інфільтрації плазматичних клітин, визначення їх кількісних та/або якісних аномалій, проведення хромосомного аналізу методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Для ММ характерні del 13, del 17p13, t(4;14), t(14;16), ампліфікація 1q21.

Електрофорез з імунофіксацією сироватки (SIFE) проводять з метою отримання більш конкретної інформації про наявний тип М-протеїну. Оцінка змін рівнів різних білків, зокрема М-протеїну, допомагає відстежити прогресування хвороби та її відповідь на лікування. Імунофіксацію сироватки крові та сечі виконують для виявлення важких ланцюгів імуноглобуліну (Ig) G, IgA, IgM і легких ланцюгів каппа та лямбда. За показаннями здійснюють візуалізаційні дослідження кісток, молекулярно-генетичне й інші дослідження.

З метою оцінювання остеолітичних уражень рекомендується проведення оглядового радіологічного дослідження скелета або низькодозової комп'ютерної томографії усього тіла. Остання більш чутлива при ідентифікації кісткових уражень і є преференційним методом.

У таблиці наведені критерії діагностики ММ відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG).

Стадію хвороби в осіб із активною мієломою визначають за допомогою Міжнародної системи стадіювання (ISS) або системи стадіювання Дьюрі – Салмона. Система ISS ґрунтується на лабораторних показниках, які легко встановити (бета-2 мікроглобулін і альбумін сироватки). Нещодавно систему ISS переглянуто: до неї було включено показники лактатдегідрогенази сироватки крові та визначені при FISH-дослідженні аномалії високого ризику t(4;14), t(14;16), del 17p13.

Лікування

Пацієнти з мієломою із млявим перебігом (тліючою, безсимптомною) не потребують первинної терапії, оскільки час до прогресування хвороби може становити від багатьох місяців до років. Ризик трансформації у симптомну мієлому у таких пацієнтів є пожиттєвим, тому за ними слід ретельно спостерігати (інтервал обстеження – 36 міс).

Пацієнтам з активною (симптомною) ММ показане первинне лікування. Вибір схеми терапії залежить від того, чи є хворий кандидатом на аутологічну трансплантацію стовбурових клітин (АТСК).

Пацієнти – кандидати на АТСК

У пацієнтів, яким може бути проведена АТСК, схемами вибору є бортезоміб/леналідомід/дексаметазон – RVd (категорія 1)[1] або бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон; інші рекомендовані схеми: карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон та іксазоміб/леналідомід/дексаметазон.

Схема RVd включає бортезоміб у дозі 1,3 мг/м^2 площі поверхні тіла в/в у 1-й, 4-й, 8-й та 11-й день, леналідомід – 25 мг/день *per os* з 1-го по 14-й день та дексаметазон 20 мг/день *per os* у 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й та 12-й день циклу. Тривалість одного циклу становить 21 день, курс терапії складається з 8 циклів.

Результати досліджень III фази показали, що первинна терапія за схемою RVd є високоефективною і добре переноситься в усіх пацієнтів з уперше діагностованою ММ незалежно від того, чи є вони кандидатами на АТСК [2, 3].

У рандомізованому дослідженні IFM/DFCI 2009 за участю 700 пацієнтів віком ≤65 років з ММ застосування схеми RVd з наступною АТСК асоціювалося зі значно довшою виживаністю без прогресування (ВБП) порівняно з лише RVd (50 vs 36 міс відповідно), проте показник ЗВ в обох групах спостереження був однаковим [3].

Підтримуючою терапією пацієнтів з ММ є леналідомід у монотерапії (категорія 1). Ефективність підтримуючої терапії леналідомідом після АТСК вивчали у низці рандомізованих досліджень III фази.

У дослідженні CALGB 100104 медіана часу до прогресування становила 46 міс у групі леналідоміду проти 27 міс у групі плацебо [4]. У дослідженні IFM 200502 вірогідність ВБП через 3 роки після рандомізації становила 59 та 35% у пацієнтів, які отримували леналідомід або плацебо відповідно [5]. Оновлений аналіз виживаності після 91 міс спостереження показав, що медіана часу до прогресування становила 57,3 міс для групи леналідоміду й 28,9 міс – для плацебо (зниження ризику на 43%; p<0,0001) [6]. Найчастішими побічними ефектами 3-4 ступеня у групі леналідоміду порівняно з групою плацебо були нейтропенія (50 vs 18%) і тромбоцитопенія (15 vs 5%).

Підтримуюча терапія леналідомідом порівняно з її відсутністю або призначенням плацебо значно підвищує ВБП (відносний ризик прогресування або смерті 0,49; p<0,001) із тенденцією до покращення ЗВ на 33% (p=0,071) [7].

Метааналіз 3 рандомізованих контрольованих досліджень IFM 2005-02, CALGB 100104 та GIMEMA RV-209 (n=1209) підтвердив, що леналідомід є ефективним лікуванням, яке подовжує ВБП після АТСК [8].

Пацієнти – не кандидати на АТСК

Згідно з протоколами NCCN (2020), у пацієнтів зі вперше виявленою ММ, які не є кандидатами на АТСК, RVd є схемою вибору для первинної терапії та єдиною схемою, яка подовжує ЗВ. Іншими рекомендованими схемами є леналідомід + низькодозовий дексаметазон і бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон.

У рандомізованому дослідженні III фази SWOG 0777 порівнювали схеми RVd та леналідомід/дексаметазон (Rd) як первинне лікування пацієнтів із ММ, яким не планували виконувати АТСК [9]. У дослідженні взяли участь 525 пацієнтів, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n=242) отримували лікування за схемою RVd, пацієнти 2-ї групи (n=229) – за схемою Rd. Додатково всі пацієнти приймали ацетилсаліцилову кислоту 325 мг/добу; пацієнти групи бортезомібу також отримували протигерпетичну терапію. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинною кінцевою точкою – ЗВ. Спостереження за пацієнтами тривало 10 років. Результати показали, що при застосуванні триплету RVd медіана ВБП збільшилася на 1 рік, медіана ЗВ – майже на 2 роки. Загалом у групі RVd ЗВ перевищила 7 років, ВБП становила понад 3 роки (рис.).

У пацієнтів, які не є кандидатами на АТСК, схемою вибору для підтримуючого лікування є леналідомід у монотерапії (категорія 1). Іншими можливими опціями є бортезоміб/леналідомід і бортезоміб у монотерапії.

Допоміжна терапія в пацієнтів з ММ включає профілактику та лікування кісткової хвороби (бісфосфонати, деносумаб, променева терапія), гіперкальціємії (гідратація, бісфосфонати, деносумаб, кортикостероїди, кальцитонін), підвищеної в'язкості крові (плазмаферез), анемії (еритропоетин), інфекцій (імуноглобулін, вакцинація проти пневмококової інфекції, профілактична антибіотикотерапія, профілактика грибкової інфекції тощо), дисфункції нирок, порушень коагуляції (ацетилсаліцилова кислота 81-325 мг/добу).

Таблиця. **Критерії діагностики ММ за IMWG**

MGUS	ММ із млявим перебігом	Активна ММ
• М-протеїн <30 г/л • Моноклональні плазматичні клітини в КМ <10% • Невідповідність критеріям CRAB і SLiM	• М-протеїн ≥30 г/л (сироватка крові) або ≥500 мг/добу (сеча) • Плазматичні клітини в КМ ≥10-60% • Невідповідність критеріям CRAB і SLiM *Ризик прогресування 73% протягом 15 років*	• Активна проліферація плазматичних клітин • ≥1 ознаки SLiM-CRAB
S (Sixty percents): 60% моноклональних плазматичних клітин у КМ Li: співвідношення легких ланцюгів (Light chains) ≥100 (каппа) або ≤0,01 (лямбда) M (MRI): зміни на МРТ (>1 літичного вогнища >5 мм у діаметрі)	C (Calcium [elevated]): гіперкальціємія (>2,65 ммоль/л, або >11,5 мг/дл) R (Renal failure): ниркова недостатність (креатинін сироватки крові >177 мкмоль/л, або >2 мг/дл) A (Anemia): анемія (гемоглобін <100 г/л або нижче нижньої межі норми більш ніж на 20 г/л) B (Bone lesions): літичні ураження кісток, остеопороз	

MGUS – моноклональна гаммапатія невизначеного генезу; МРТ – магнітно-резонансна томографія, КМ – кістковий мозок.

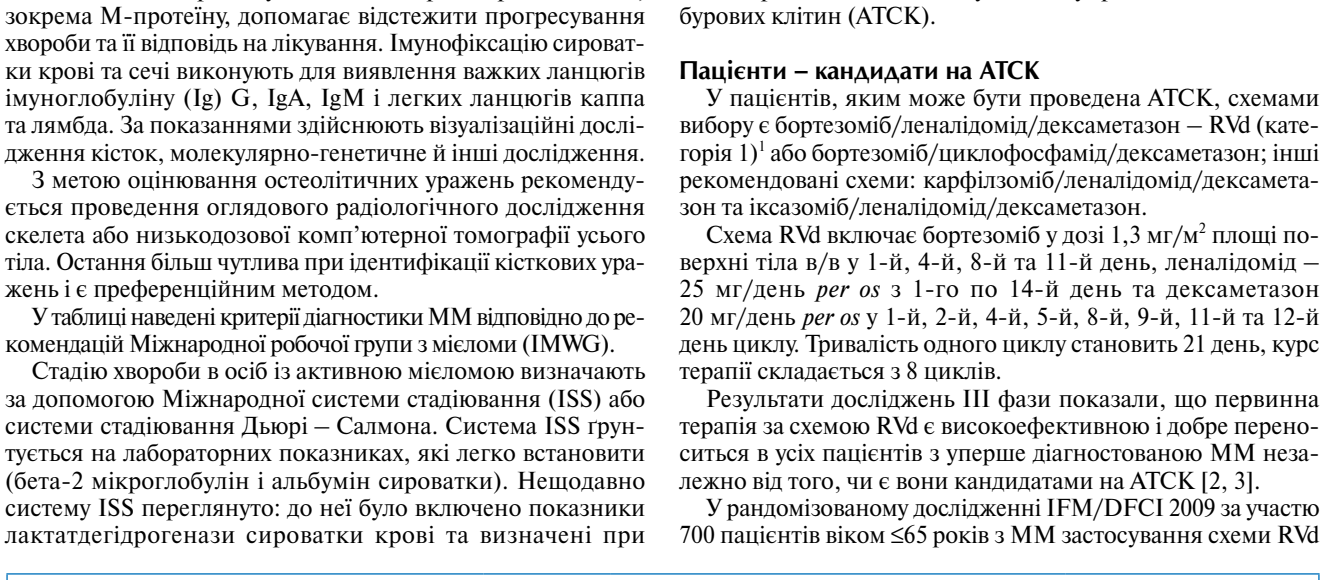


Рис. Схема RVd у порівнянні з Rd для терапії вперше виявленої ММ

[1] Категорія 1 означає наявність заснованого на доказах високої якості консенсусу NCCN, що лікування є доцільним.

Література

1. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Версія 1.2020 від 6 вересня 2019 р.
2. Richardson P.G. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010 Aug 5; 116(5): 679-86.
3. Attal M. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation in Myeloma. N Engl J Med. 2017 Apr 6; 376(14): 1311-1320.
4. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1770-1781.
5. Attal M. et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1782-1791.
6. Holstein S.A. et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017 Sep; 4(9): e431-e442.
7. Kumar S.K. et al. Lenalidomide Maintenance Therapy In Multiple Myeloma: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. Blood Journal. 2013; 122: 407.
8. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10; 35(29): 3279-3289.
9. Durie B.G. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4; 389(10068): 519-527.

Підготувала ***Ольга Шевченко***

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування»

Конференція, присвячена пам'яті доктора медичних наук, професора Олексія Павловича Вікторова, була організована Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України, Національною академією медичних наук, Державним експертним центром МОЗ України й відбулася 22-23 жовтня в м. Києві. Захід було проведено відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що заплановані для проведення 2019 року.

Під час конференції відбулися пленарне засідання, 16 секцій і 2 круглі столи, на яких обговорювали актуальні питання здійснення фармаконагляду в Україні та СНД, безпеки імунопрофілактики, біоеквівалентності та лікарського моніторингу, критичні регуляторні питання комунікації з громадськими й пацієнтськими організаціями. Були розглянуті питання безпеки на етапі розробки лікарських засобів, системи управління ризиками та сигналами при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів і в післяреєстраційний період, управління інформацією та клінічними даними, в тому числі застосування електронних ресурсів. Велику увагу приділено питанням реєстраційного досьє як відображенню життєвого циклу лікарського засобу. Також були розглянуті питання формулярної системи забезпечення лікарськими засобами та національного переліку основних лікарських засобів, оцінки медичних технологій.

У роботі конференції взяли участь представники МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ, Центру громадського здоров'я МОЗ, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, представники регуляторних органів України та 6 країн СНД (Білорусі, Молдови, Азербайджану, Вірменії, Узбекистану, Киргизстану), делегат Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), науковці та фахівці з питань фармаконагляду Великої Британії, Швейцарії, а також з Нідерландів, Німеччини та США, що представляли такі організації, як Міжнародне товариство фармаконагляду (ISOP), Рада міжнародних організацій медичних наук (CIOMS), Регуляторне агентство лікарських засобів і медичної продукції (MHRA).

Серед учасників конференції були представники практичної системи охорони здоров'я, провізори, керівники органів управління охорони здоров'я та провідні вчені науково-дослідних інститутів; викладачі медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів; співробітники, уповноважені особи, відповідальні за фармаконагляд, і заявники лікарських засобів, а також інші спеціалісти, котрі беруть участь у розробці, відпуску, призначенні та використанні лікарських засобів; представники асоціацій виробників лікарських засобів; організацій, що захищають права та безпеку пацієнтів: «Батьки за вакцинацію», «Платформа здоров'я», «Орфанні захворювання України», Міжнародний фонд «Відродження», Благодійна організація «Пацієнти України». Загальна кількість учасників конференції становила 458 осіб.

V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» констатувала, що Державним експертним центром МОЗ України виконані завдання, задекларовані в резолюції IV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», яка відбулася 11-12 жовтня 2016 р., зокрема:

- розроблено та подано проект статті «Фармаконагляд» до проекту Закону України «Про лікарські засоби», що зареєстрований у Верховній Раді;
- розроблено та подано до МОЗ України проект Порядку заборони та/або припинення дії реєстраційного посвідчення;
- до Постанови Кабінету Міністрів України від 05.12.2018 № 1022 «Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 р.» внесено розділ щодо розвитку, вдосконалення та забезпечення функціонування системи фармаконагляду;
- внесено зміни та доповнення до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 898, що зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19.12.2016 за № 1649/29779 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 № 996);
- затверджений наказом МОЗ України від 05.04.2018 № 620 стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» (GVP).

Нині в Україні впроваджено Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду для вдосконалення збору, аналізу й оцінки повідомлень про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарських засобів, вакцин, туберкуліну, що надходять від медичних працівників, пацієнтів і заявників лікарських засобів. Налагоджено надання методичної та організаційної допомоги Управлінням фармаконагляду та представниками з питань фармаконагляду Державного експертного центру МОЗ закладам охорони здоров'я в адміністративно-територіальних одиницях України.

Триває розбудова системи фармаконагляду заявника відповідно до міжнародних стандартів. Державним експертним центром МОЗ проведено низку навчальних семінарів і тренінгів із питань фармаконагляду для заявників. Окрім того, проведено навчальні семінари, тренінги, селекторні та скайп-наради для представників Центру з питань фармаконагляду в адміністративно-територіальних одиницях України, зокрема 25 скайп-нарад для членів регіональних груп оперативного реагування на несприятливі події після імунізації щодо ведення протоколів розслідування несприятливих подій після імунізації.

На виконання умов ВООЗ проводиться активний фармаконагляд за новими лікарськими засобами, що вперше застосовуються в Україні з метою лікування соціально небезпечних захворювань. Також за доручення МОЗ центром здійснюється посилений фармаконагляд за лікарськими засобами, що потребують додаткового нагляду за безпекою застосування.

Налагоджено міжнародні зв'язки, в тому числі з Центром моніторингу побічних реакцій ВООЗ; суттєво зросла роль фармаконагляду в процедурних процесах, які регулюють обіг лікарських засобів в Україні.

Водночас залишається низка питань, що досі не врегульовані. З метою їх вирішення учасники ухвалили резолюцію конференції.

РЕЗОЛЮЦІЯ

1. Вважати за доцільне проведення VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування», присвяченої пам'яті доктора медичних наук, професора Вікторова Олексія Павловича, 2022 р. та внести пропозицію про її включення до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій МОЗ України та Національної академії медичних наук України, запланованих на 2022 р.

2. Продовжити розбудову системи фармаконагляду в Україні відповідно до вимог Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для застосування людьми (ICH), підходів Європейського Союзу й міжнародних рекомендацій за технічної, організаційної та методичної підтримки ВООЗ, Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) й інших партнерів шляхом:

- проведення навчання з питань безпеки лікарських засобів і фармаконагляду серед фахівців із питань фармаконагляду, представників громадських і пацієнтських організацій, медичних працівників і заявників;
- гармонізації підходів до процесів здійснення фармаконагляду та регулювання обігу лікарських засобів із відповідними підходами в ЄС;
- оптимізації інформаційного обміну з питань безпеки лікарських засобів із країнами ЄС, СНД, а також ВООЗ, ЕМА.

3. Із метою впровадження міжнародного позитивного досвіду здійснення раціональної фармакотерапії та фармаконагляду розробити відповідні проекти законодавчих актів і подати до МОЗ України до затвердження, а саме:

- розробити та подати до МОЗ України проект Порядку проведення неінтервенційних досліджень лікарських засобів;
- спільно з Державною службою України з лікарських засобів і контролю за наркотиками розробити проект змін до Наказу МОЗ України від 22.11.2011 № 809 «Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України» в частині питань щодо підстав для встановлення заборони (тимчасової заборони) обігу лікарських засобів на території України;
- вдосконалити чинні законодавчі акти, що регулюють процеси обігу лікарських засобів і здійснення фармаконагляду з огляду на зміни європейського законодавства та міжнародного регламенту.

4. Сприяти комунікації всіх зацікавлених сторін із питань безпеки лікарських засобів шляхом:

- створення плану комунікацій щодо безпеки вакцин у разі виникнення проблемних питань;
- розроблення алгоритму взаємодії й обміну інформацією про несприятливі події після імунізації між Державним експертним центром МОЗ і Центром громадського здоров'я МОЗ;
- ефективної взаємодії зі ЗМІ, формування об'єктивного бачення їх працівників щодо питань безпеки лікарських засобів, використання потенціалу ЗМІ для навчання медичної громадськості та населення з питань безпеки лікарських засобів і вакцин;
- взаємодії з державними, громадськими та міжнародними організаціями, дотичними до питань обігу й безпеки лікарських засобів;
- активного залучення пацієнтів до процесу інформування про побічні реакції та відсутність ефективності лікарських засобів;
- проведення засідань робочих груп, семінарів, тренінгів тощо для обговорення питань фармаконагляду й удосконалення законодавчої бази.

5. Рекомендувати МОЗ України спільно з Державним експертним центром сприяти удосконаленню методів посиленого/активного фармаконагляду та формуванню сигналів.

6. Опублікувати резолюцію конференції у виданнях: «Фармакологія та лікарська токсикологія», «Український медичний часопис», «Раціональна фармакотерапія», «Щотижневик АПТЕКА», «Новини медицини і фармації», «Здоров'я України» й інших спеціалізованих медичних виданнях, а також розмістити її на офіційних сайтах МОЗ і Державного експертного центру.

К. Робер, Ж.-Ж. Ґроб, Д. Строяковський та ін.

Результати 5-річного застосування дабрафенібу і траметинібу при метастатичній меланомі

Ще донедавна метастатична меланома асоціювалася з поганим прогнозом, проте після впровадження BRAF- і MEK-таргетних агентів та інгібіторів контрольних точок результати лікування пацієнтів із цим захворюванням значно покращилися. Ці препарати, включно з блокаторами білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) й інгібіторами білка 4, асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами (CTLA-4), здатні покращувати виживаність у певній підгрупі пацієнтів. Утім у багатьох хворих розвивається резистентність (первинна або набута), що зрештою призводить до смерті від меланоми. У дослідженнях III фази анти-PD-1 препарати (пембролізумаб, ніволумаб), застосовані в 1-й лінії терапії, забезпечували виживаність без прогресування (ВБП) 27-31% та загальну виживаність (ЗВ) 46% через 4 роки; у пацієнтів, які отримували пембролізумаб, 5-річна ЗВ становила 43%. У хворих, лікованих комбінацією ніволумабу й іпілімумабу, 4-річні ВБП та ЗВ дорівнювали 37 та 53% відповідно. Даних щодо 5-річної виживаності при застосуванні інших BRAF-таргетних препаратів у дослідженнях III фази поки що немає. Ці дані дозволять оцінити здатність терапії забезпечувати тривалий контроль хвороби (на підставі аналізу плато виживаності), а також вивчити фактори, які є прогностичними стосовно довгострокової виживаності.

У двох раніше оприлюднених рандомізованих дослідженнях III фази (COMBI-d та COMBI-v) оцінювали ефективність і безпеку комбінації дабрафеніб + траметиніб проти монотерапії інгібітором BRAF у пацієнтів з нерезектабельною чи метастатичною меланомою з мутаціями *BRAF* V600E або V600K. У попередньому об'єднаному аналізі даних пацієнтів, лікованих дабрафенібом і траметинібом, 3-річні ВБП та ЗВ становили 23% (95% довірчий інтервал – ДІ – 20-27) та 44% (95% ДІ 40-49) відповідно. Одномірний і багатомірний аналізи виявили статистично значимий взаємозв'язок між численними початковими параметрами (як-от функціональний статус за ECOG, стать, вік, кількість органів із метастазами, рівень лактатдегідрогенази – ЛДГ) та ВБП й ЗВ.

Метою цього дослідження було оцінити 5-річні результати лікування пацієнтів, які отримували дабрафеніб і траметиніб у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v, зокрема ВБП та ЗВ, а також визначити потенційні фактори, асоційовані з довгостроковою користю від цієї терапії.

Методи

Був проведений аналіз об'єднаних даних ITT-популяції (від intention-to-treat – пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату) раніше не лікованих хворих на метастатичну меланому з мутаціями *BRAF* V600E або V600K у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v. Вік учасників цих досліджень був у межах 22-89 років та 18-91 року відповідно. Пацієнтів рандомізували для прийому комбінації дабрафеніб + траметиніб або контрольної терапії.

COMBI-d – подвійне сліпе рандомізоване дослідження III фази, в якому порівнювали дабрафеніб + траметиніб та дабрафеніб + плацебо. У відкритому рандомізованому дослідженні III фази COMBI-v оцінювали дабрафеніб + траметиніб порівняно з вемурафенібом. В обох дослідженнях пацієнтів стратифікували залежно від генотипу *BRAF* та початкового рівня ЛДГ, лікування продовжували до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності.

Первинною кінцевою точкою у COMBI-d та COMBI-v були ВБП та ЗВ відповідно. Додатково оцінювали частоту і тривалість відповіді, безпеку та інші показники.

Результати

Загалом для лікування комбінацією дабрафеніб + траметиніб було рандомізовано 563 пацієнти – 211 у COMBI-d та 352 у COMBI-v. Із цих пацієнтів 363 (64%) мали меланому IV стадії M1c, рівень ЛДГ був підвищеним у 194 (34%) хворих.

Виживаність без прогресування

Прогресування хвороби або смерть зафіксовано в 417 (74%) з 563 пацієнтів. Медіана ВБП дорівнювала 11,1 міс (95% ДІ 9,5-12,8). ВБП становила 21% (95% ДІ 17-24) через 4 роки та 19% (95% ДІ 15-22) через 5 років (рис. 1А). У пацієнтів з нормальним початковим рівнем ЛДГ 5-річна ВБП дорівнювала 25% (95% ДІ 20-30) проти 8% (95% ДІ 4-13) у хворих, у яких цей показник був підвищеним (рис. 1Б). Регресійний аналіз виявив підгрупу з 216 (38%) пацієнтів з особливо високою ВБП, яка характеризувалася нормальним початковим рівнем ЛДГ та наявністю <3 вогнищ хвороби до лікування. У цій підгрупі 5-річна ВБР склала 31% (95% ДІ 24-38; рис. 1В).

Із 59 пацієнтів, які залишилася у дослідженні та не мали прогресування через 5 років після рандомізації, 52 (88%) продовжували отримувати дабрафеніб та/або траметиніб. Багатомірний аналіз дозволив ідентифікувати низку факторів, які статистично значимо асоціювалися з подовженою ВБП ($p<0,05$): старший вік, жіноча стать, генотип *BRAF* V600E, кращий функціональний статус, нормальний рівень ЛДГ та <3 пухлинних вогнищ. Взаємозв'язок із ВБП був особливо помітним стосовно факторів, асоційованих зі специфікою кінетики пухлини та тяжкістю хвороби (функціональний статус, рівень ЛДГ, кількість пухлинних вогнищ).

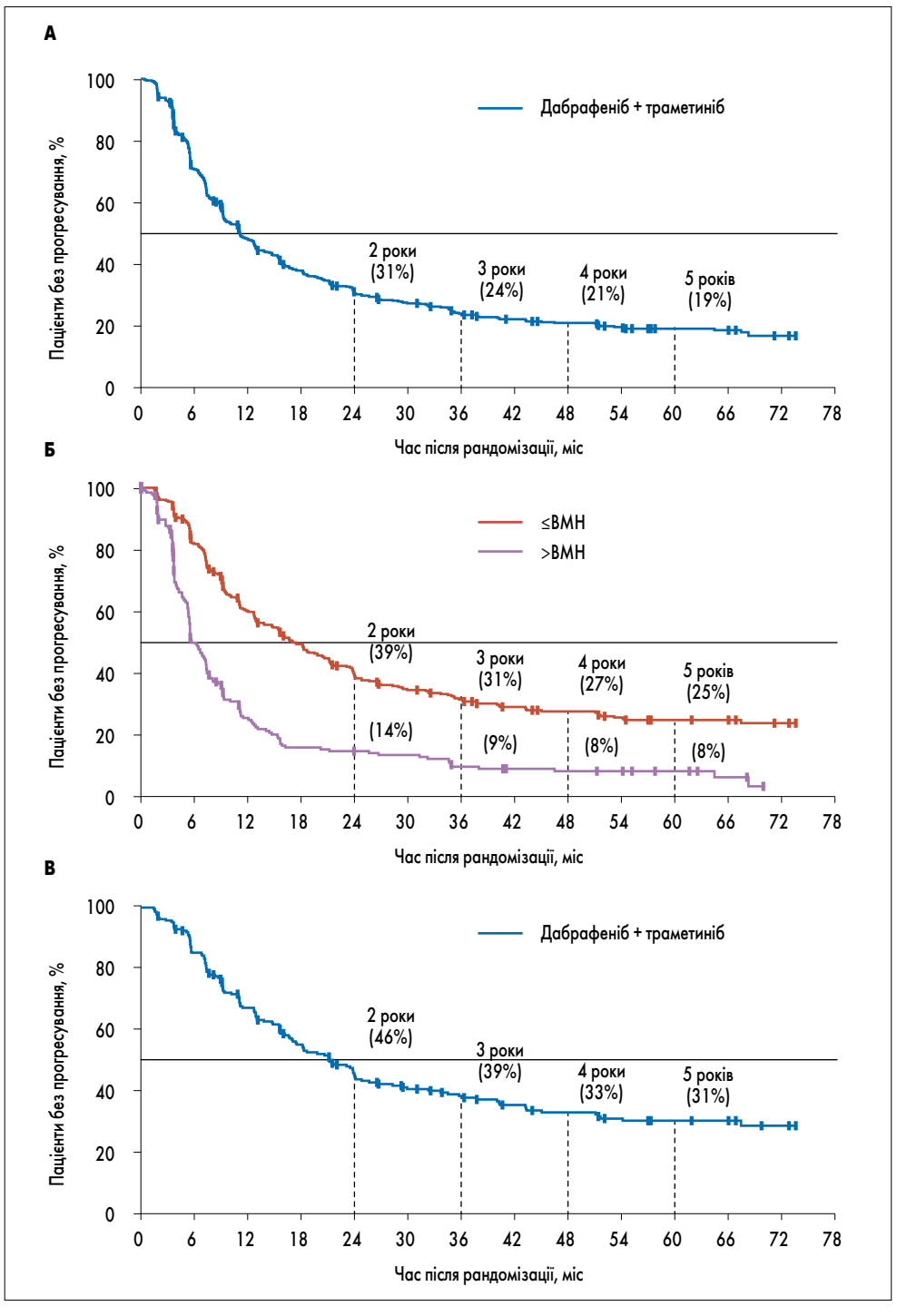


Рис. 1. Виживаність без прогресування у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою, які отримували дабрафеніб + траметиніб у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v. А – ВБП в усіх пацієнтів; Б – ВБП у пацієнтів із нормальним і підвищеним початковим рівнем ЛДГ; В – ВБП у пацієнтів із нормальним початковим рівнем ЛДГ та <3 пухлинними вогнищами. ВМН – верхня межа норми

Протипухлинне лікування після завершення терапії дабрафенібом і траметинібом

Після припинення прийому досліджуваних препаратів подальше протипухлинне лікування отримували 299 (53%) із 563 пацієнтів, рандомізованих на дабрафеніб і траметиніб. Найчастіше застосовували імунотерапію – у 196 (66%) з 299 хворих; зокрема 151 (51%) пацієнт отримував анти-CTLA-4 терапію та 102 (34%) – анти-PD-1 терапію.

Варто зауважити, що після припинення терапії досліджуваними препаратами не здійснювали оцінку відповіді за критеріями RECIST і не збирали дані щодо методу оцінки відповіді (клінічні критерії або RECIST), дозування або схеми лікування, а також причини відміни наступної терапії.

Загальна виживаність

На час цього аналізу помер 351 (62%) пацієнт із 563. Медіана ЗВ становила 25,9 міс (95% ДІ 22,6-31,5), 4- та 5-річна ЗВ – 37 (95% ДІ 33-42) та 34% (95% ДІ 30-38) відповідно (рис. 2А). 5-річна ЗВ була вищою у пацієнтів з нормальним початковим рівнем ЛДГ (43%; 95% ДІ 38-49), ніж у хворих із підвищеним рівнем (16%; 95% ДІ 11-22; рис. 2Б). Серед пацієнтів із нормальним рівнем ЛДГ і кількістю метастатичних вогнищ <3 до лікування розрахована ЗВ становила 67% (95% ДІ 48-61; рис. 2В). Вихідні фактори, які корелювали із ЗВ за результатами багатомірного аналізу, загалом відповідали факторам, що асоціювалися з ВБП.

Початкові характеристики пацієнтів, які залишалися живими через 5 років після рандомізації, були подібними до таких у хворих, котрі не мали прогресування. Серед 161 пацієнта, які продовжували участь у дослідженні, дабрафеніб та/або траметиніб отримували 69 (43%). Подальшу протипухлинну терапію застосовували в 72 (45%) зі 161 пацієнта; найчастіше це була імунотерапія анти-CTLA-4 та/або анти-PD-1 препаратами.

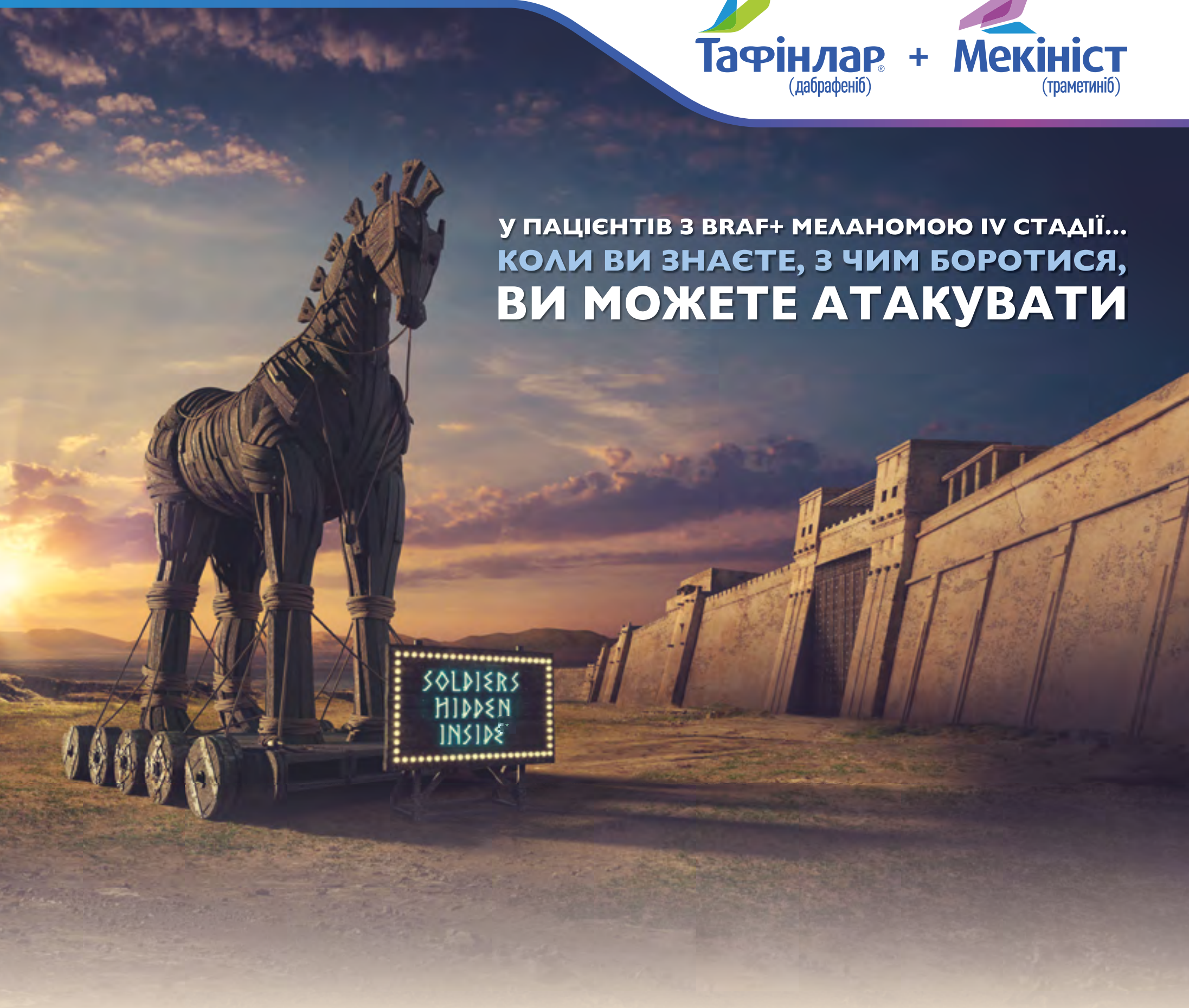
Частота відповіді

Об'єктивна відповідь на лікування комбінацією дабрафеніб + траметиніб була зафіксована у 383 (68%) із 563 пацієнтів, зокрема повна відповідь – у 109 (19%). У пацієнтів із повною відповіддю 5-річна ВБП становила 49% (95% ДІ 39-58) проти 16% (95% ДІ 12-22) у хворих із частковою відповіддю та 1% (95% ДІ 0-6) у пацієнтів зі стабілізацією захворювання (рис. 3А).

Із 59 пацієнтів, які не мали прогресування через 5 років після рандомізації, об'єктивна відповідь була підтверджена в 58 (98%; 95% ДІ 91-100), включно з 37 (63%) хворими із повною відповіддю. 5-річна ЗВ

Продовження на стор. 25.

Тафінлар® (дабрафеніб) + Мекініст (траметиніб)



У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ IV СТАДІЇ...

КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ

* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** *діюча речовина:* дабрафеніб; 1 капсула містить 50 мг або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Показання.** *Меланома.* Дабрафеніб як монотерапію або в комбінації з траметиніб призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалося прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кіназ родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Дозування.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. ***Спосіб застосування та дози.*** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно, дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. *Дози.* Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. *Тривалість лікування.* Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** *Дуже часто:* папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підошовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія; *Часто:* плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базально-клітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено в Україні Наказ № 323 МОЗ України від 05.06.2015. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, № UA/14420/01/02.

МЕКІНІСТ

Склад: *діюча речовина:* траметиніб; 1 таблетка по 0,5 мг, містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Показання.** *Меланома.* Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалося прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб — це оборотний, високоселективний, алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. ***Спосіб застосування та дози.*** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** *Дуже часто:* кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висипи; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 °С до 8 °С). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитись з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Затверджено в Україні Наказ № 1309 МОЗ України від 13.07.2018. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, № UA/16836/01/02.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс.

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

1185393/TAF-MEK/06.2019/A3/1

NOVARTIS

К. Робер, Ж.-Ж. Ґроб, Д. Строяковський та ін.

Результати 5-річного застосування дабрафенібу і траметинібу при метастатичній меланомі

Продовження. Початок на стор. 23.

склала 71 (95% ДІ 62-79), 32 (95% ДІ 26-37) та 16% (95% ДІ 10-24) у пацієнтів із повною відповіддю, частковою відповіддю та стабілізацією захворювання відповідно (рис. 3Б). Більшість хворих, які залишалися живими через 5 років після рандомізації, мали підтверджену об'єктивну відповідь (90%; 95% ДІ 84-94), включно з 72 (45%) пацієнтами з повною відповіддю. Медіана повної відповіді дорівнювала 36,7 міс (95% ДІ 24,1 – не досягнуто).

Початкові характеристики пацієнтів із повною відповіддю були подібними до таких у хворих без прогресування через 5 років. Пацієнти з повною відповіддю, які не мали прогресування захворювання (або

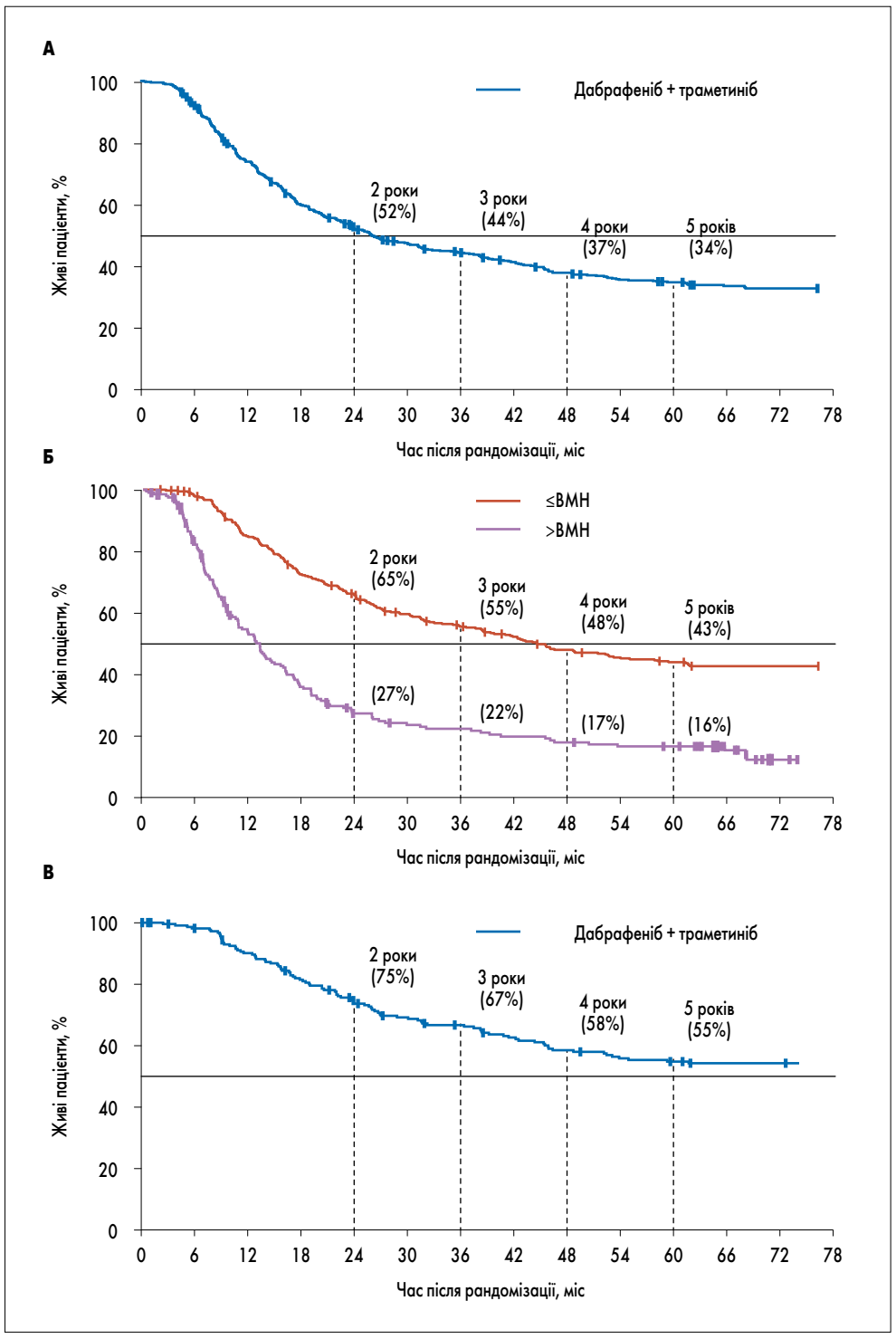


Рис. 2. Загальна виживаність у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою, які отримували дабрафеніб + траметиніб у дослідженнях COMBI-d та COMBI-v. А – ЗВ в усіх пацієнтів; Б – ЗВ у пацієнтів із нормальним і підвищеним початковим рівнем ЛДГ; В – ЗВ у пацієнтів із нормальним початковим рівнем ЛДГ та <3 пухлинними вогнищами

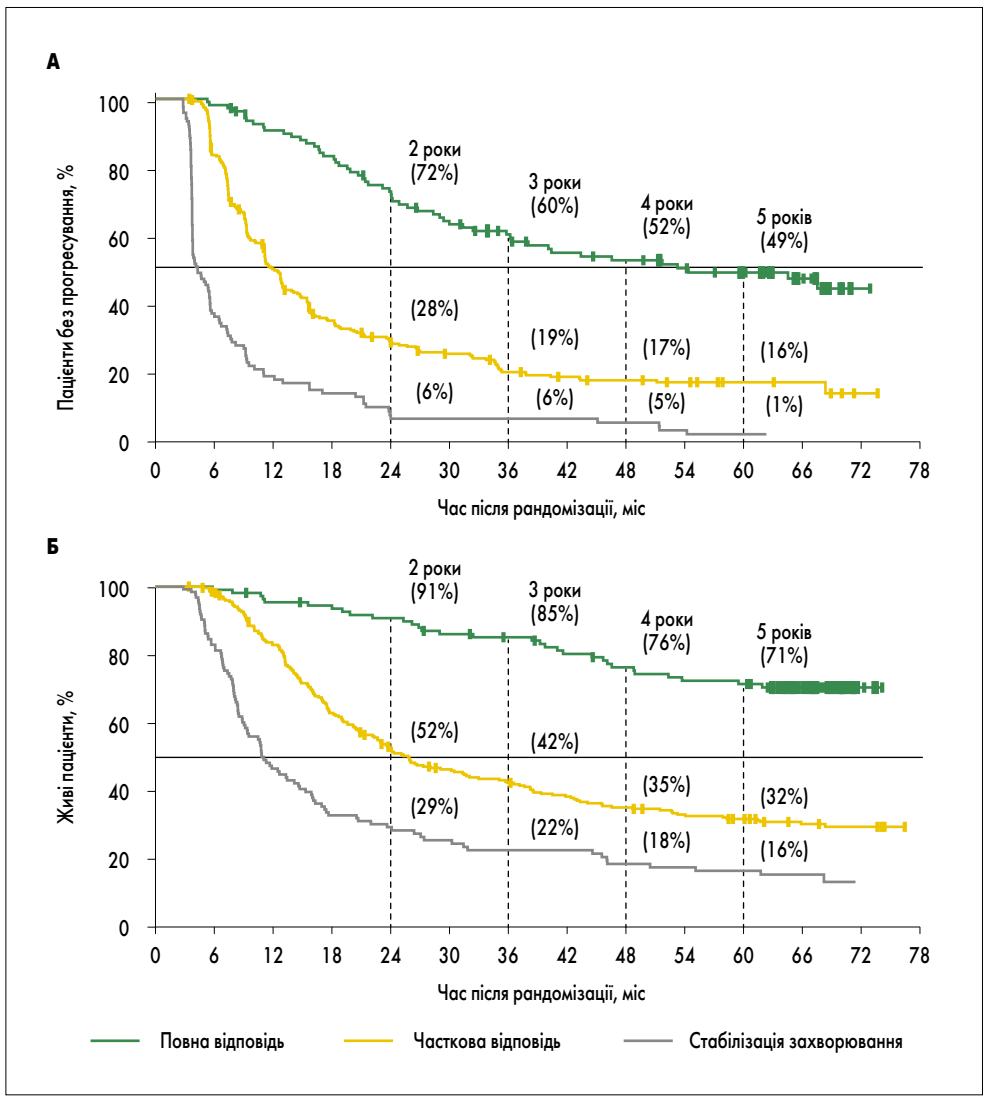


Рис. 3. Виживаність без прогресування (А) і загальна виживаність (Б) залежно від найкращої відповіді за критеріями RECIST

вибули з дослідження до прогресування), та всі пацієнти з повною відповіддю за початковими характеристиками істотно не відрізнялися.

Із 383 пацієнтів із повною або частковою відповіддю 88 (23%) хворих припинили лікування препаратами, що вивчалися, до прогресування захворювання. Після цього 48 (55%) з них проходили додаткові візуалізаційні дослідження. Дані щодо прогресування, наявні для 15 хворих, свідчать, що медіана до прогресування становила 3,7 міс.

Небажані події

Небажані події (незалежно від причини) відбулися в 548 з 559 (98%) пацієнтів; жодних неочікуваних небажаних подій протягом подовженого періоду спостереження не було. У 99 (18%) хворих небажані події призвели до остаточного припинення лікування досліджуваними препаратами; найчастіше це були підвищення температури тіла (4%), зниження фракції викиду лівого шлуночка (4%) та підвищення активності аланінамінотрансферази (1%). Серед пацієнтів, які отримували дабрафеніб + траметиніб, не було жодного випадку смерті, потенційно пов'язаного із застосуванням цих препаратів.

Висновки

Аналіз об'єднаних даних досліджень COMBI-d та COMBI-v показав, що 1-ша лінія терапії комбінацією дабрафеніб + траметиніб забезпечує 5-річну виживаність приблизно у третини пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутаціями *BRAF* V600E або V600K. Повна відповідь на комбіноване лікування є сильним і раннім предиктором довгострокової користі. Біомаркерів, які б дозволяли визначати ризик прогресування після припинення терапії, на сьогодні не існує.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019 Aug 15; 381(7): 626-636.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Більше матеріалів тут:

КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ

П.Д. Натан,
Онкологічний центр Маунт-Вернон (Велика Британія)

– Результати 5-річного спостереження за учасниками досліджень COMBI-d та COMBI-v, представлені на щорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO-2019), показали виживаність без прогресування 19% та загальну виживаність 34% у цій популяції хворих [із нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутаціями *BRAF* V600]. Примітно, що серед 19% пацієнтів, у яких було досягнуто повної відповіді на цю комбінацію [дабрафеніб + траметиніб], 49% не мали прогресування та 71% залишалися живими через 5 років. Отримані дані свідчать, що хворі на меланому з мутаціями *BRAF* V600 добре піддаються лікуванню інгібіторами BRAF/MEK. Пацієнти, котрі мають сприятливі початкові характеристики та рано досягають повної відповіді на лікування, імовірно отримують найбільшу користь від комбінованої терапії. З огляду на ці результати молекулярне тестування BRAF має стати стандартним дослідженням [у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою]. Таке тестування також є доцільним у пацієнтів із III стадією захворювання, які можуть отримувати користь від ад'ювантної терапії інгібіторами BRAF.

https://www.onclive.com/onclive-tv/dr-nathan-on-long-term-outcomes-with-dabrafenib-trametinib-in-braf-v600-mutant-melanoma

К. Робер,
Інститут Гюстава Руссі (Франція)

– Наш аналіз показав, що застосування комбінації дабрафеніб + траметиніб як першої лінії терапії дозволяє досягти контролю над захворюванням протягом п'яти років у 1/5 пацієнтів і 5-річної виживаності приблизно у 1/3 пацієнтів. Хоча прогноз у хворих на метастатичну меланому завжди вважали несприятливим, сьогодні існує безліч причин не впадати у відчай. Отримані дані показали клінічно значимий позитивний вплив на виживаність пацієнтів. Ці результати свідчать, що таргетна терапія може забезпечити довгострокову виживаність і стійкий результат.

https://www.novartis.com/news/media-releases/long-term-survival-benefit-shown-metastatic-melanoma-patients-treated-novartis-tafinla-mekinist

Доказова медицина: нюанси застосування в умовах сучасної клінічної практики

Сьогодні заснована на доказах медицина надає фахівцям дорожню карту для застосування достовірних наукових даних у конкретних клінічних випадках. Незважаючи на певні недоліки, принципи доказової медицини (ДМ) впевнено реалізовуються в медичній практиці, а вміння ними користуватися є важливим завданням лікаря. На сторінках «Рубрики експерта» голова експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович представив огляд основних проблем імплементації принципів ДМ в сучасну клінічну практику.

В.І. Попович

Передмова

Необхідність у медицині, заснованій на доказах, виникла через низку причин, серед яких виділяють: постійне збільшення обсягу наукової інформації, потреба в її аналізі, систематизації та узагальненні; щорічне впровадження в медичну практику нових методів та засобів лікування, які активно вивчаються в численних клінічних дослідженнях. При цьому результати досліджень подекуди виявляються контраверсійними або ж і прямо протилежними. Разом із тим, на тлі впровадження нових технологій і засобів лікування в клінічну практику спостерігаються постійний ріст видатків на систему охорони здоров'я та нестача ресурсів. Тому виникла потреба в стандартизації лікувальних підходів та вибір методів і засобів, які мають найбільшу ефективність, безпеку та добре сприймаються пацієнтами.

З упровадженням принципів ДМ зростає і значення лікаря, адже для успішної медичної практики він має володіти знанням сучасних методів діагностики й лікування, а також постійно оновлювати свої навички. Водночас лікарю необхідно зберігати критичний підхід до оцінки наукових даних, особливо в умовах постійного зростання обсягу медичної інформації.

Важливе значення принципи ДМ також мають для викладання в медичних вишах. Студенти й інтерни без практичного досвіду більше схильні до суб'єктивного підходу в лікуванні захворювань, тому набуття здатності до критичного аналізу наукової інформації під час навчання є необхідною умовою для успішної клінічної практики в майбутньому.

Сьогодні є різні погляди на ДМ щодо її екстраполяції на конкретного пацієнта в умовах клінічної практики. Так, ДМ порівнюють із книгою рецептів, а деякі адепти рандомізованих клінічних досліджень (РКД) доводять їх значення до абсолюту. Проте слід пам'ятати, що, хоча сучасна медицина стає високотехнологічною і максимально наближеною до точної науки, особистість лікаря та його клінічний досвід завжди матимуть надзвичайно важливе значення в лікувальному процесі. Таким чином, практичне застосування приципів ДМ передбачає поєднання наукових даних з індивідуальним клінічним досвідом лікаря.

Визначення поняття «доказова медицина» та принципи практичного використання наукових доказів

ДМ – це використання наукових методів у процесі застосування вже наявних даних. У цілому такий підхід сприяє прийняттю оптимальних рішень для покращення організації системи охорони здоров'я. Водночас у парадигмі ДМ сучасні наукові досягнення в поєднанні з реальним клінічним досвідом дають можливість вибрати найкраще медичне рішення для конкретного пацієнта. Головними об'єктами ДМ є стандарти лікування, відображені в клінічних рекомендаціях. Разом із тим суб'єктний статус лікаря дозволяє певним чином порушувати стандарти щодо конкретної клінічної ситуації, ураховуючи постійне оновлення наукових даних. Основні етапи прийняття клінічних рішень відображені на рисунку. При цьому треба зауважити, що результати клінічних досліджень не враховують індивідуальні особливості пацієнтів, тому не завжди здатні допомогти лікарю в конкретній ситуації.

У свій час D.L. Sackett та співавт. (1998) виділили 5 етапів імплементації принципів ДМ у клінічну практику:

1. Визначення клінічно значущого питання.
2. Пошук найкращих доказів.
3. Оцінка якості отриманих доказів.
4. Застосування отриманих доказів.
5. Оцінка ефективності ДМ в умовах клінічної практики.

ДМ стартує від клінічного запиту, а саме – від реальної проблеми, яку лікарю необхідно вирішити разом із пацієнтом. У процесі пошуку клінічного рішення логічно виникає потреба в наукових доказах, що максимально відповідають наявному клінічному запиту. Власне наукові дані включають результати досліджень і думки науковців. При цьому не всі дані мають однакову силу; рекомендації експертів менш надійні, ніж результати якісно проведеного дослідження, яке, у свою чергу, менш надійне за результати низки якісно проведених досліджень. Таким чином, рівень отриманих доказів має бути оцінений відповідно до їх сили, а в процесі прийняття клінічних рішень лікарю необхідно фокусуватися на більш переконливих результатах досліджень. Загалом докази, отримані в ході досліджень, поділяють на 6 рівнів (табл.).

Отже, усі результати клінічних досліджень можуть бути класифіковані відповідно до вищенаведених рівнів доказовості. Наступним кроком у реалізації принципів ДМ є екстраполяція наукових даних на конкретний клінічний випадок. При цьому необхідно пам'ятати, що більшість досліджень містять специфічні критерії включення та виключення учасників, а також ураховують певні групи населення, які є добре вивченими на момент проведення клінічного випробування. На практиці це означатиме, що конкретний пацієнт найвірогідніше буде мати одну або кілька суттєвих відмінностей від популяції, в якій було отримано результати дослідження. Тому в кожному випадку застосування результатів клінічних випробувань має розглядатися виключно з точки зору впливу тих чи інших відмінностей пацієнта від встановлених популяційних характеристик. Але, застосовуючи наукові докази, слід також ураховувати інтереси та переконання конкретного пацієнта. Якщо результати досліджень, які планується застосувати на практиці, несумісні зі світоглядом пацієнта, вони не можуть бути йому рекомендовані.

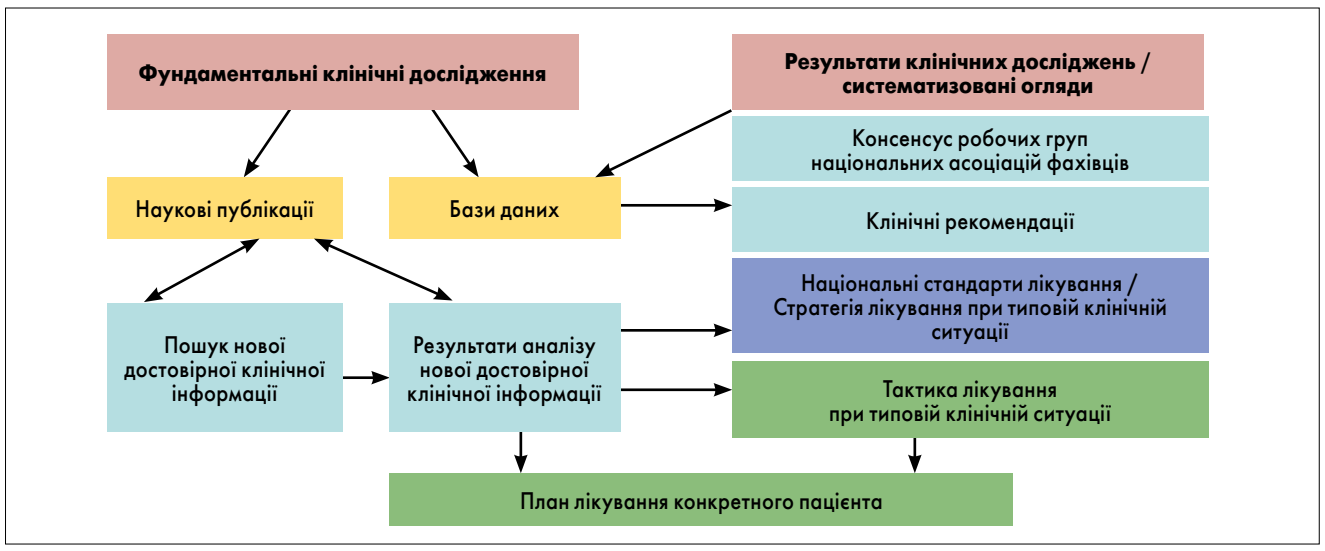


Рис. Алгоритм прийняття клінічних рішень із позицій ДМ

Таблиця. **Рівні доказовості в медицині**

Рівень доказовості	Визначення
IA	Дані метааналізу численних якісних (добре спланованих та успішно проведених) РКД. При цьому результати окремих РКД можуть містити деякі з найбільш переконливих клінічних даних; якщо такі результати повторюються і об'єднуються в метааналізах, загальні докази матимуть більшу силу
IB	Докази, отримані від одного якісного РКД. Якщо одне РКД добре сплановане та проведене (якісне), воно вважається золотим стандартом для клінічної медицини
IIA	Результати принаймні одного якісного РКД; у разі відсутності рандомізації дослідження вважається більш упередженим
IIB	Результати принаймні одного добре спланованого дослідження типу «випадок-контроль» або когортного дослідження. Слід зауважити, що не всі клінічні запити можна ефективно або етично вивчити тільки за допомогою РКД
III	Результати принаймні одного не експериментального дослідження. Такий рівень доказів зазвичай включає низку як добре спланованих, так і неякісних досліджень типу «випадок-контроль» або когортних досліджень
IV	Експертні висновки, засновані на клінічному досвіді авторитетних фахівців

Практична оцінка результатів досліджень

R. Steves і співавт. (2004) вважають, що ДМ покликана об'єднувати такі різні речі, як актуальні наукові дані, клінічний досвід та переконання конкретного пацієнта, задля імплементації найкращих медичних практик у систему охорони здоров'я.

Після того як був сформований клінічний запит, знайдені та стратифіковані відповідні наукові дані, а досвід лікаря – застосований для екстраполяції останніх на конкретного пацієнта, фінальним етапом є практична оцінка:

- Чи допомогло це медичне втручання?
- Чи є очікуваними результати даного медичного втручання?
- Яку нову інформацію отримано від застосування даного медичного втручання в умовах реальної клінічної практики?

• Яким чином отриману інформацію можна застосувати в майбутніх клінічних ситуаціях та в інших пацієнтів?

Очевидно, що ДМ починається з клінічного запиту і до нього ж повертається з тим, щоби продемонструвати, як усе це працює. Отже, ДМ є своєрідним perpetuummobile ефективності практичного застосування, а не разовим лінійним процесом.

Проблемні питання застосування наукових доказів

Ураховуючи реалії клінічної практики в будь-якій галузі медицини, екстраполяція наукових даних на конкретного пацієнта не завжди дає прогнозовані результати. Разом із тим є ціла низка об'єктивних і суб'єктивних факторів, які також впливають на ефективність імплементації наукових доказів. Розглянемо деякі з них.

Упередженість наукових публікацій

ДМ базується на даних наукових публікацій, враховуючи передусім докази I та II класів. Аналіз багатьох досліджень показує, що позитивні результати публікуються частіше, аніж негативні. У підсумку це призводить до переміщення фокусу уваги в бік позитивних результатів, здатних спотворити отримані докази. Окрім того, результати клінічних випробувань, які проводяться на замовлення фармацевтичних компаній, найвірогідніше будуть опубліковані для подальшого застосування досліджуваного лікарського засобу або пристрою в рутинній медичній практиці. Відповідно, і цей фактор також може спотворити отримані докази.

Обмеження щодо проведення РКД

У ДМ пріоритет належить результатам РКД. Водночас РКД, попри їхню безперечну переконливість, можуть проводитися не за всіма клінічними запитами. Наприклад, якщо захворювання має незначну поширеність, є орфанним, можуть виникнути проблеми з набором достатньої кількості учасників для проведення РКД, результати якого в цьому разі не будуть релевантними для прийняття клінічних рішень. Важливим також є етичний фактор; наукова цінність результатів досліджень не може бути протиставлена дотриманню загальноприйнятих етичних норм. І зрештою, на сьогодні створюється набагато більше клінічних запитів, аніж можливостей проведення РКД, отже, постає питання щодо наявності ресурсів та пріоритетності напрямів досліджень.

Відставання практичного втілення результатів досліджень

Планування і проведення якісного РКД потребує певного часу, у тому числі для аналізу отриманих результатів, складення звітів та підготовки наукової публікації. Медичний ландшафт за цей час також може дуже змінитися; це може спричинити втрату актуальності та необхідність оновлення наукових даних, що також потребуватиме певного часу.

Урахування індивідуальних потреб пацієнтів

Сьогодні в клінічній практиці не надто ретельно враховуються всі потреби та уподобання пацієнтів. Такий підхід частково пояснюється тим, що практикуючі лікарі більше концентруються на суто медичній проблемі та способах її вирішення, ніж на ретельному аналізі індивідуальних факторів, здатних впливати на ефективність лікування. Крім того, широке використання достовірних наукових доказів, ефективність яких доведена в якісних РКД, логічно призводить до стандартизації лікувальних підходів, в яких не завжди враховуються індивідуальні потреби та цінності пацієнтів. Проте необхідно пам'ятати, що сучасні клінічні рекомендації постійно оновлюються з урахуванням принципів персоніфікованої медицини, а лікар завжди має право застосувати свій практичний досвід у конкретній ситуації.

Вибір засобу фармакотерапії в щоденній клінічній практиці згідно з принципами ДМ

В умовах сьогодення, коли на світовому та вітчизняному фармацевтичних ринках постійно з'являються нові найменування лікарських засобів, потреба критичної оцінки наукової інформації зростає за експонентою. Адже лікар, що практикує, вимушений щодня вирішувати дилему: якщо в конкретному клінічному випадку обраний препарат виявився ефективним, то діагноз і лікування є адекватними. В іншому разі або діагноз є помилковим, або препарат виявився неефективним; відповідно, клінічна ситуація виходить на новий рівень потреб – як з боку збільшення видатків, так і з боку втрати дорогоцінного для пацієнта й лікаря часу.

Зазвичай лікарі отримують наукову інформацію про засоби фармакотерапії з різних джерел – від наукових публікацій (у тому числі із сумнівними результатами некоректно проведених досліджень) до відвертої реклами нових препаратів. У таких реаліях принципи ДМ та критична оцінка наукової інформації допомагають точно та усвідомлено використовувати результати клінічних випробувань у виборі засобу фармакотерапії для конкретного пацієнта. Такий підхід дає можливість не лише зменшити кількість лікарських помилок, але й полегшити процес прийняття клінічних рішень для лікаря, адміністрації медичних закладів або юристів. Крім того, це дозволяє зменшити видатки на додаткову діагностику та лікування і зберегти час як пацієнта, так і медичного персоналу.

Необхідно також згадати постійну нестачу ресурсів на тлі росту видатків на придбання нових лікарських засобів та методів лікування. Тому потреба у виборі препарату з доведеною високою ефективністю та широким профілем безпеки набуває все більшого значення. Гостроти цій проблемі також надає зростаюча кількість генериків на фармацевтичному ринку, хоча заради справедливості треба зазначити, що висока вартість лікарського засобу також не гарантує його ефективність. Отже, для того щоби прийняти адекватне клінічне рішення, лікарю потрібна своєрідна «точка опори», якою може бути вибір препарату з доведеною ефективністю та безпекою відповідно до принципів ДМ. І тут постає питання: що вибрати в конкретній клінічній ситуації – оригінальний препарат чи генерик?

Оригінальні препарати

Загалом процес упровадження оригінальних (референтних) лікарських засобів у клінічну практику виглядає так. На передреєстраційному етапі відбувається вивчення фізико-хімічних властивостей та активності препарату щодо етіопатогенетичних механізмів захворювання, дослідження *in vitro* та на тваринних моделях. Клінічні дослідження у здорових добровольців і пацієнтів є фінальним етапом, який дає можливість найбільш достовірно оцінити прогнозовану ефективність лікарського засобу та безпеку його застосування. Програма клінічних досліджень нових оригінальних (референтних) лікарських засобів складається з таких кроків:

1. Вивчення фармакологічних властивостей препарату у людини (I фаза): оцінка сприйняття різних доз; оцінка метаболізму; визначення фармакокінетики та фармакодинаміки; оцінка активності та взаємодії з іншими лікарськими засобами.

2. Пошукові терапевтичні дослідження (II фаза): пошук застосування по терапевтичній мішені; підбір дози для подальших досліджень; отримання вихідних даних для розробки дизайну, кінцевих точок і методології підтверджувальних досліджень.

3. Підтверджувальні терапевтичні дослідження (III фаза): підтвердження доказів ефективності; визначення профілю безпеки; отримання необхідних даних для оцінки співвідношення «користь-ризик» з метою обґрунтування реєстрації; встановлення залежності «доза-ефект».

Результатом успішного виконання програми клінічних досліджень є отримання реєстраційного посвідчення лікарського засобу. При цьому проведення кожної фази клінічних досліджень відповідно до наукових та регуляторних вимог, а також процес отримання реєстраційного посвідчення потребують значних людських і фінансових ресурсів, а також часу. Окрім того, сам референтний лікарський засіб є продуктом високих технологій. Відповідно, у підсумку вищенаведені фактори впливають на кінцеву вартість оригінального препарату. У подальшому його патентний захист триває 20 років, після чого на ринку з'являються його копії-генерики. Для пролонгації патентного захисту деякі фармацевтичні компанії сьогодні практикують модифікацію своїх оригінальних препаратів.

Генеричні препарати

У свою чергу, генеричний препарат (генерик) повинен мати такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини й лікарську форму, що й референтний засіб, та доведену з ним взаємозамінність. Проте практика показує, що в багатьох випадках взаємозамінні препарати від різних виробників проявляють неоднакову ефективність. А з економічної точки зору, часто постає проблема заміни оргінального лікарського засобу генериком. Тому взаємозамінним може бути тільки генеричний препарат із доведеною еквівалентністю референтному лікарському засобу. Для різних лікарських форм є різні методи оцінки еквівалентності. Основними критеріями фармацевтичної еквівалентності вважають:

- ідентичність дози та хімічних властивостей діючої речовини;
- ідентичність лікарської форми;
- ідентичність або подібність складу допоміжних речовин;
- подібність фармацевтичної розробки;
- відповідність вимогам GMP;
- аналогічний шлях введення препарату.

У визначенні взаємозамінності препаратів (генерика на референтний) найбільш релевантною є біоеквівалентність, яка базується на порівняльних фармакокінетичних дослідженнях. Доведена біоеквівалентність є маркером ефективності та безпеки генеричного лікарського засобу, який, відтак, може замінити референтний препарат без корекції дози та додаткового терапевтичного моніторингу. Разом із тим відмінності між генериком і оригінальним препаратом можуть стосуватися допоміжних речовин і технології виробництва.

У сучасних економічних реаліях проблема взаємозамінності препаратів є актуальною для багатьох національних систем охорони здоров'я, які намагаються використовувати генерики з доведеною ефективністю та безпекою. Однак дискусії щодо переваг референтних препаратів теж тривають на тлі поширення генериків сумнівної якості та недостатньої кількості досліджень їхньої біоеквівалентності.

Вибір засобу антибактеріальної терапії в парадигмі ДМ

Доведені ефективність та безпека лікарського засобу набувають особливого значення в лікуванні інфекційно-запальних захворювань, зокрема за допомогою антибактеріальної терапії (АБТ). Антибіотики є класом препаратів, які найчастіше застосовують у клінічній практиці. За визначенням ВООЗ, недостатня концентрація препарату в крові призводить до:

- зниження ефективності АБТ;
- збільшення кількості та поширення резистентності бактеріальних та вірусних патогенів;
- зростання числа ускладень;
- збільшення економічних витрат;
- зниження якості лікування та тривалості життя пацієнтів.

Щодо безпеки вибору засобу АБТ потрібно виділити певні групи ризику: діти й особи похилого віку. Наприклад, у дітей найбільш частими причинами розвитку небажаних ефектів застосування препаратів АБТ є їх необґрунтоване призначення, зокрема при гострих респіраторних інфекціях або для запобігання бактеріальним ускладненням при інтеркурентних захворюваннях. Щодо пацієнтів похилого віку, то неадекватне застосування антибактеріальних препаратів провокує розвиток загрозливих для життя ускладень через наявність мультиморбідної патології в переважної більшості хворих. Зрозуміло, що ризик розвитку небажаних реакцій на тлі відсутності терапевтичного ефекту суттєво збільшується при використанні засобів АБТ сумнівної якості.

З позицій ДМ раціональний вибір антибактеріального препарату здійснюється відповідно до:

- вірогідної етіології збудників;
- вірогідної резистентності збудників у даному регіоні;
- клінічних доказів ефективності саме цього препарату (або комбінації препаратів) для АБТ у даному регіоні.

Раціональне призначення антибактеріальних препаратів належної якості є необхідною умовою, спрямованою на обмеження розвитку антибіотикорезистентності (АБР). Перед проведенням АБТ також необхідно врахувати таке:

- антибіотики можуть використовуватися тільки в пацієнтів з ознаками інфекційної патології, зумовленої мікробною флорою. Застосування антибіотиків у пацієнтів із вірусними, грибковими патогенами або без ознак бактеріальної інфекції веде до зниження колонізаційної та загальної резистентності організму і може спричинити розвиток суперінфекції;
- при емпірічному виборі антибіотика слід урахувати епідеміологічні дані, результати досліджень чутливості аналогічних штамів збудників, клінічних даних та економічної доцільності;
- у разі необхідності зниження токсичності в конкретного пацієнта можлива корекція адекватної цілеспрямованої АБТ;
- вибір засобу АБТ має здійснюватися на основі національних клінічних настанов та рекомендацій, а також регіональних даних щодо чутливості мікроорганізмів.

Необхідно врахувати і той факт, що в Україні антибактеріальні препарати здебільшого відпускають без рецепта, і ця ситуація сприяє розвитку АБР. Практикуючий лікар може впливати на зниження вірогідності розвитку АБР призначенням антибіотиків із доведеною ефективністю, а пацієнт – чітким дотриманням рекомендацій під час курсу АБТ. Слід також додати, що в педіатрії та геронтології призначення засобу АБТ із доведеними ефективністю, безпекою та асоційованого з найменшим рівнем розвитку АБР є вкрай важливим.

Отже, застосування принципів ДМ у сучасній медичній практиці передбачає критичну оцінку наукової інформації та опору на власний клінічний досвід. Такий підхід допоможе лікарю відповідально приймати терапевтичні рішення і бути при цьому впевненим в ефективнсті та безпеці методу лікування для конкретного пацієнта.

Підготувала ***Наталія Позднякова***

ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми[2-4]

СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта[1,6-9]

Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК[2-4]

Показання. Лікування місцевопоширеної та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)[5].

Про лікарський засіб Вотрієнт™. Склад: діюча речовина – пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** – L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легенів/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу *QT* і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреоїдизм, протеїнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** ***Дуже часто:*** зниження апетиту (включаючи анорексію), дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підошовної еритродизестезії, протеїнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази и аспартатамінотрансферази. ***Часто:*** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреоїдизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіпопігментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, міалгії, м'язові спазми, артралгії, астенія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, анормальні печінкові проби. ***Нечасто:*** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомагніємія, гіпестезії, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту. блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі сравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, ексфоліативні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовихляхів, менорагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу *QT* на електрокардіограмі, підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, анормальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонене.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».
Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зі змінами, внесеними наказом МОЗ № 907 від 11.05.2018.

1. Escudier B., Porta C., Bono P. et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49–iii56. 3. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A.et al. EAU guidelines. Updated March 2016. http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma. 4. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 – Web Conference. http://www.nccn.org. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769–1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

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

Вотрієнт™
пазопаніб

NOVARTIS

1187311/VOR/06.19/A3/15 000

Сучасне лікування нирковоклітинного раку

За останнє десятиліття можливості лікування пацієнтів з нирковоклітинним раком (НКР) значно розширилися. Системна терапія цього злоякісного новоутворення сьогодні включає інгібітори імунних контрольних точок, інноваційні таргетні препарати та комбіновані стратегії. Про сучасні підходи до лікування НКР розповів старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інститут раку, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук.

Ю.В. Вітрук

Якими є епідеміологія та етіологія НКР?

– Нирковоклітинний рак, який походить з кори нирки, становить 80-85% злоякісних пухлин цього органа та 2-3% усіх злоякісних новоутворень у дорослих. Основними факторами ризику розвитку НКР є куріння, ожиріння, артеріальна гіпертензія і вплив деяких хімічних речовин.

Протягом останніх двох десятиліть глобальна захворюваність на НКР зросла приблизно на 2%, найвищі показники спостерігаються у Північній Америці та Європі.

В Україні упродовж останніх 10 років значно підвищилася частота діагностування НКР I стадії, при цьому частота виявлення хвороби на IV стадії практично не змінилася. Смертність від НКР залишається майже незмінною і складає 7,3 та 3,5 на 100 тис. чоловіків і жінок відповідно. П'ятирічна виживаність хворих на НКР I, II, III та IV стадії становить 81, 64, 43 та 9,3% відповідно; ці показники, крім IV стадії, є нижчими порівняно зі світовими.

Як НКР проявляється клінічно?

– У понад 50% пацієнтів захворювання виявляють випадково, під час досліджень з приводу іншої патології. Класична тріада клінічних симптомів (біль, гематурія та пухлина, що пальпується) присутня лише у 6-10% пацієнтів. У 15% хворих унаслідок здавлювання сегментарних артерій, оклюзії сечоводу, метастазування в головний мозок, а також підвищення секреції реніну пухлиною розвивається артеріальна гіпертензія. Третина хворих мають ознаки паранеопластичного синдрому, який включає гіпертензію, кахексію, втрату маси тіла, гіпертермію, нейроміопатію, анемію, підвищення швидкості осідання еритроцитів, порушення функції печінки, гіперкальціємію та поліцитемію. Загалом у 25-30% пацієнтів захворювання діагностують на основі вторинних симптомів метастатичної хвороби.

Як проводиться лікування пацієнтів із локалізованими стадіями НКР?

– У більшості досліджень продемонстровано значно нижчий показник смертності від раку в пацієнтів, які отримували хірургічне лікування, порівняно з неоперованими хворими. Хірургічне видалення шляхом радикальної нефректомії й органозбережної операції залишається ефективним методом терапії локалізованого НКР. Радикальна нефректомія включає перифасціальну резекцію нирки, видалення перириренальної клітковини, регіонарних лімфатичних вузлів та іпсилатеральної надниркової залози і є варіантом вибору, якщо пухлина поширюється на нижню порожнисту вену.

Порівняно з радикальною нефректомією часткова нефректомія дозволяє досягти збереження функції нирок, зниження загальної смертності та частоти серцево-судинних подій. Органозбережна операція має бути розглянута в пацієнтів із вродженою формою НКР, включно із хворобою фон Хіппеля – Ліндау. Наразі органозбережні операції все частіше проводяться для лікування НКР на стадіях T1a й T1b (пухлини розміром ≤7 см у найбільшому вимірі) при збереженій функції контралатеральної нирки, причому результати цих операцій нічим не відрізняються від таких при радикальній нефректомії. Операція показана всім пацієнтам з пухлинами I-III стадії, які перебувають у задовільному стані.

Активне спостереження або мінімально інвазивні втручання, наприклад радіочастотна абляція для пацієнтів літнього віку й пацієнтів з пухлиною невеликого розміру і з супутніми захворюваннями, є альтернативною стратегією з огляду на ризик для здоров'я. При активному спостереженні приріст малих ниркових пухлин у більшості випадків низький, прогресування до метастатичного захворювання відбувається рідко (1-2%).

За допомогою яких інструментів оцінюють прогноз у пацієнтів з НКР IV стадії?

– Із цією метою найчастіше використовують прогностичні моделі Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна – Кеттерінга (MSKCC) та Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC).

Модель MSKCC отримана після вивчення прогностичних чинників серед пацієнтів (n=463) з метастатичним НКР, які були включені у клінічні випробування та лікувались інтерфероном. Прогнозні фактори для багатоваріантного аналізу включали п'ять змінних: 1) інтервал від установлення діагнозу до початку лікування <1 року; 2) загальний стан за шкалою Карновського <80%; 3) рівень лактатдегідрогенази у сироватці крові у 1,5 раза перевищує верхню межу норми; 4) відкориговане значення сироваткового кальцію більше за верхню межу норми; 5) рівень гемоглобіну в сироватці крові менший за нижню межу норми. Пацієнти, в яких ці фактори відсутні, мають низький ризик, за наявності 1 або 2 факторів пацієнтів включають до групи проміжного ризику, за наявності 3 факторів – до групи високого ризику.

Модель IMDC була розроблена при проведенні дослідження у популяції пацієнтів з метастатичним НКР, які отримували анти-VEGF таргетну терапію. Ретроспективно оцінювали результати дослідження за участю 645 пацієнтів з метастатичним НКР, що приймали сунітиніб, сорафеніб або бевацизумаб та інтерферон; пацієнти, які раніше отримували імунотерапію, також були включені в аналіз. Аналіз визначив шість клінічних параметрів, що дозволяють розподілити пацієнтів на групи сприятливого, проміжного й поганого прогнозу. Чотири з п'яти несприятливих прогностичних факторів раніше визначались у MSKCC як незалежні предиктори нетривалого періоду виживаності: рівень гемоглобіну менший за нижню межу норми, рівень коригованого кальцію сироватки крові перевищує верхню межу норми, статус за шкалою Карновського <80%, час від установлення діагнозу до початку терапії <1 року. Додаткові несприятливі прогностичні фактори, підтверджені в цій моделі, – абсолютне число нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми.

Включення у моделі MSKCC та IMDC геномних біомаркерів, як-от *PBRM1, BAP1* та *TP53*, покращує їх прогностичну цінність.

Як лікують НКР IV стадії?

– У пацієнтів з IV стадією захворювання операція також може забезпечити позитивний ефект. Наприклад, у пацієнтів, у яких після нефректомії розвинулися метастази, повна резекція метастазів асоціюється зі значним подовженням медіани канцерспецифічної виживаності (4,8 vs 1,3 року при неповній резекції; p<0,001). Циторедуктивна нефректомія як первинна процедура може бути використана при лікуванні пацієнтів із задовільним загальним станом і добрим прогнозом відповідно до IMDC/MSKCC та інших прогностичних факторів. При метастатичному НКР це втручання можна застосовувати в пацієнтів з одиничними метастазами, яким виконана метастазектомія, у хворих із доброю відповіддю або стабілізацією процесу після первинної системної терапії, а також з паліативною метою. У пацієнтів із поганим загальним станом або високим ризиком за IMDC, малою пухлиною та множинними метастазами чи наявністю саркоматоїдної пухлини циторедуктивна нефректомія не рекомендується.

Після появи таргетних препаратів первинна системна терапія, як правило, має пріоритет у лікуванні метастатичного НКР, особливо в пацієнтів зі світлоклітинною гістологією та захворюванням високого ризику.

Вибір схеми для 1-ї лінії терапії світлоклітинного НКР залежить від групи ризику. Пацієнтам із НКР низького ризику рекомендовані пазопаніб, сунітиніб або комбінація акситинібу та пембролізумабу. У хворих із проміжним або поганим прогнозом схемами вибору є іпілімумаб + ніволумаб, акситиніб + пембролізумаб або кабозантиніб у монотерапії; як альтернатива можуть застосовуватися пазопаніб, сунітиніб або комбінація акситинібу з авелумабом.

Для 2-ї лінії терапії світлоклітинного НКР переважними режимами є кабозантиніб, ніволумаб у монотерапії або в комбінації з іпілімумабом. Також у цій категорії можуть застосовуватися пазопаніб, сунітиніб, акситиніб та еверолімус.

З огляду на високу вартість імунотерапії інгібіторами контрольних точок основними препаратами для 1-ї лінії терапії НКР IV стадії залишаються пазопаніб і сунітиніб. Як порівнюються ці препарати?

– Результати великого дослідження COMPARZ, у якому вивчали пазопаніб і сунітиніб, показали, що ці два препарати забезпечують подібну ефективність. Серед 1110 хворих на метастатичний НКР, рандомізованих для прийому пазопанібу або сунітинібу, медіана виживаності без прогресування становила 8,4 і 9,5 міс відповідно, частота об'єктивної відповіді була 31 проти 25% відповідно. Медіана загальної виживаності склала 28,3 міс у групі пазопанібу та 29,1 міс у групі сунітинібу.

У дослідженні PISCES пацієнтів рандомізували на дві групи: для лікування спочатку пазопанібом протягом 10 тиж, потім, після 2-тижневої перерви, – сунітинібом упродовж 10 тиж (інтермітуюча схема) або у зворотному порядку. Із 169 рандомізованих пацієнтів 114 відповідали таким критеріям: прийом обох препаратів, відсутність прогресування до переведення на інший препарат, заповнення опитувальника щодо вподобань терапії в кінці лікування іншим препаратом (після 22 тиж).

У результаті перевагу пазопанібу віддали втричі більше пацієнтів, ніж сунітинібу – 70 vs 22% (p<0,001); 8% хворих не визначилися. Після поправки на ефект періоду терапії (більшість пацієнтів віддали перевагу першому призначеному препарату – 54 vs 38%, 8% не визначилися) залишалася значна (p<0,001) різниця у ≈50% щодо вподобань пацієнтів на користь пазопанібу порівняно із сунітинібом. Пацієнти віддавали перевагу пазопанібу найчастіше через меншу втому й кращу якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

У дослідженні PISCES також оцінювали вподобання лікарів (лікарі не мали доступу до інформації, з якого препарату починав лікування той чи інший пацієнт). Результати були подібними до таких у пацієнтів: 61% віддали перевагу пазопанібу, 22% – сунітинібу, 17% не визначилися.

Нещодавно були отримані результати PRINCIPAL Study – найбільшого проспективного дослідження пазопанібу в 1-й лінії терапії пацієнтів з НКР пізніх стадій в умовах клінічної практики. Медіана виживаності без прогресування та загальної виживаності становила 10,3 та 29,9 міс відповідно, частота об'єктивної відповіді – 30,3%. Лікування пазопанібом асоціювалося з низькою частотою тяжких побічних реакцій і забезпечувало збереження якості життя пацієнтів.

Утім головною відмінністю пазопанібу від сунітинібу є профіль безпеки: пазопаніб асоціюється з нижчою частотою більшості небажаних подій, особливо таких, що викликають дискомфорт (втома, долонно-підошовний синдром, стоматит). Відповідно, пазопаніб демонструє значні переваги порівняно із сунітинібом щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Крім того, застосування пазопанібу в 1-й лінії терапії НКР пізніх стадій є фармакоекономічно вигіднішим порівняно із сунітинібом.

Підготувала ***Ольга Головко***

Більше матеріалів тут:

Скрининг и ранняя диагностика рака предстательной железы

Популяционный, или массовый, скрининг рака предстательной железы (РПЖ) – это определенная стратегия организации здравоохранения, включающая систематическое обследование мужчин группы риска без клинических симптомов. В отличие от него раннее выявление, или оппортунистический скрининг, состоит в проведении индивидуального обследования, которое инициируется самим пациентом и/или его врачом. Основными задачами обеих скрининговых программ являются снижение смертности вследствие РПЖ и поддержание качества жизни пациентов.

В большинстве стран с развитой экономикой смертность от РПЖ имеет тенденцию к снижению, но масштабы ее варьируются. Считается, что снижение этого показателя, наблюдаемое в последнее время в США, в какой-то мере обусловлено принятой политикой интенсивного скрининга РПЖ.

В настоящее время в литературе, посвященной проблемам урологии, вопрос о проведении скрининга РПЖ является одним из наиболее спорных. Некоторые авторы утверждают, что соблюдение рекомендаций Американской урологической ассоциации или Рабочей группы по профилактике заболеваний США (USPSTF) по проведению скрининга РПЖ может привести к тому, что у значительного количества мужчин агрессивные формы заболевания не будут выявлены. В 2017 г. USPSTF опубликовала обновленное положение о том, что мужчины в возрасте 55-69 лет должны быть проинформированы о преимуществах и рисках скринингового определения простатспецифического антигена (ПСА), поскольку таковое ассоциировано с незначительным положительным влиянием на выживаемость. Уровень данной рекомендации был повышен до «С» (ранее – «D»).

При сравнении программ систематического и оппортунистического скрининга (R. Arnsrud Godtman et al., 2015) обнаружено, что в случае организованного обследования отмечается гипердиагностика и снижение смертности. В то же время в когорте пациентов, прошедших оппортунистический скрининг, наблюдалась еще более высокая частота гипердиагностики при минимальном улучшении выживаемости.

Результаты Кокрановского обзора (2013) свидетельствуют о следующем:

- скрининг ассоциирован с повышением частоты диагностирования РПЖ;
- скрининг способствует выявлению в большей степени локализованных форм заболевания и в меньшей – распространенного РПЖ (T3-4N1M1);
- согласно результатам пяти рандомизированных клинических исследований (n=341 000), не обнаружено преимуществ в отношении показателя канцерспецифической выживаемости. По результатам четырех доступных исследований не наблюдалось положительного влияния скрининга на общую выживаемость.

Индивидуализированная тактика ранней диагностики РПЖ с учетом степени риска может быть предложена хорошо информированным мужчинам с прогнозируемой продолжительностью жизни от 10 до 15 лет. Однако этот подход может быть связан с существенным риском гипердиагностики. Поэтому следует тщательно определять когорты пациентов, для которых ранняя диагностика РПЖ наиболее полезна.

К группе повышенного риска развития РПЖ относятся мужчины:

- в возрасте старше 50 лет;
- старше 45 лет с семейным анамнезом РПЖ (по отцовской или материнской линии);
- афроамериканцы.

Кроме того, мужчины с уровнем ПСА >1 нг/мл в возрасте 40 лет и >2 нг/мл – 60 лет также подвержены повышенному риску метастатического РПЖ или смерти от этой патологии несколько десятилетий спустя.

Информированным мужчинам, подлежащим ранней диагностике РПЖ, следует провести тест на ПСА и пальцевое ректальное исследование. Стратегия наблюдения за этой категорией пациентов с учетом степени риска разрабатывается на основе исходного уровня ПСА. Оптимальные интервалы между обследованиями не установлены. Оно может проводиться каждые два года для лиц с изначально повышенным риском РПЖ или откладываться до восьми-десяти лет у тех, кто не подвергается таковому.

На основании данных, полученных Гетеборгской группой Европейского рандомизированного исследования скрининга РПЖ (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC, 2014), сделано предположение, что вопрос о возрасте, в котором следует прекратить раннюю диагностику, остается открытым. При этом должна быть принята во внимание ожидаемая продолжительность жизни пациента. Мужчинам, прогнозируемая продолжительность жизни у которых составляет <15 лет, скрининг вряд ли будет полезен. Кроме того, с учетом отсутствия простого инструмента оценки индивидуальной продолжительности жизни наличие коморбидных состояний столь же значимо, как и возраст.

Рекомендации относительно скрининга и ранней диагностики РПЖ

- Не следует предлагать определение уровня ПСА, не проконсультировав мужчину относительно потенциальных рисков и преимуществ такового (уровень доказательности – УД – 3, сила рекомендаций – СР – сильная).
- Разработать индивидуальную стратегию ранней диагностики с учетом степени риска для хорошо информированных пациентов без тяжелой соматической патологии и с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10-15 лет (УД 3; СР сильная).
- Следует предложить раннее обследование на ПСА хорошо информированным мужчинам группы повышенного риска развития РПЖ (возраст старше 50 лет; старше 45 лет с семейным анамнезом РПЖ; афроамериканцы в возрасте старше 45 лет; УД 2b; СР сильная).
- Предложить стратегию с учетом степени риска (на основе исходного уровня ПСА) с периодом наблюдения 2 года для лиц группы риска (УД 3; СР слабая):
  - ПСА >1 нг/мл в возрасте 40 лет;
  - ПСА >2 нг/мл в возрасте 60 лет.
- Отложить наблюдение до восьми лет у лиц с отсутствием риска.
- Не проводить раннюю диагностику РПЖ, исходя из короткой ожидаемой продолжительности жизни и неблагоприятного статуса здоровья пациента. Мужчинам с прогнозируемой продолжительностью жизни <15 лет скрининг вряд ли будет полезен (УД 3; СР сильная).

Клиническая диагностика

Подозрение на РПЖ обычно возникает на основании результатов пальцевого ректального исследования (ПРИ) и определения уровня ПСА. Окончательный диагноз устанавливают с учетом гистопатологической верификации аденокарциномы в биоптатах или образцах ткани простаты после трансуретральной резекции или простатэктомии, проведенных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Пальцевое ректальное исследование

В большинстве случаев злокачественная опухоль локализуется в периферической зоне предстательной железы и может быть обнаружена методом ПРИ, если объем железы ≥0,2 мл. Положительная прогностическая значимость подозрительных результатов ПРИ у пациентов с уровнем ПСА ≤2 нг/мл составляет 5-30%. Выявление опухоли методом ПРИ связано с риском более высокой степени злокачественности по шкале Глисона и является показанием для биопсии.

Определение уровня ПСА

ПСА является органоспецифическим, но не канцерспецифическим биомаркером, поэтому его уровень может повышаться при ДГПЖ, простатите и других незлокачественных состояниях. Однако уровень ПСА является более достоверным прогностическим фактором рака, чем выявление подозрительных участков посредством ПРИ и трансректального ультразвукового исследования.

Для измерения ПСА не существует согласованных стандартов. Это непрерывный параметр, более высокие

уровни которого свидетельствуют о более высокой вероятности наличия РПЖ. Вместе с тем установлено, что многие мужчины могут иметь РПЖ, несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке крови. В таблице приведены данные о риске возникновения агрессивного РПЖ (индекс Глисона ≥7 баллов) при низких уровнях ПСА.

Таблица. **Риск развития РПЖ в соответствии с уровнем ПСА**

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %	Риск высокой степени злокачественности (индекс Глисона >7 баллов), %
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Плотность ПСА

Плотность ПСА (PSA density, PSA-D) определяется как количество общего ПСА сыворотки крови на единицу объема предстательной железы. Чем выше плотность ПСА, тем выше вероятность того, что РПЖ является клинически значимым.

Оценка скорости нарастания и времени удвоения уровня ПСА

Существует два способа измерения динамики уровня ПСА:

- скорость нарастания ПСА (PSA velosity, PSA-V) – это показатель абсолютного ежегодного повышения уровня ПСА в сыворотке крови (нг/мл в год);
- время удвоения уровня ПСА (PSA doubling time, PSA-DT), которое выражает экспоненциальное (величина переменной и скорость ее роста прямо пропорциональны) повышение уровня ПСА в сыворотке крови с течением времени.

Эти показатели имеют прогностическое значение при проведении лечения РПЖ. Вместе с тем их использование в диагностике РПЖ ограничено из-за влияния сопутствующих состояний (общий объем предстательной железы, ДГПЖ), разных интервалов между измерениями ПСА и повышения/снижения PSA-V и PSA-DT. Эти параметры не предоставляют дополнительной прогностической информации по сравнению с определением только уровня ПСА.

Соотношение свободный/общий ПСА

Соотношение свободный/общий ПСА (free/total PSA ratio, f/t PSA) следует использовать с осторожностью, поскольку на его значение могут влиять некоторые методологические и клинические факторы (например, нестабильность свободного ПСА при 4 °С и при комнатной температуре; вариабельность характеристик тестов; сопутствующая ДГПЖ).

Тем не менее соотношение f/t PSA имеет значение при стратификации риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл и нормальным результатом ПРИ. Соотношение f/t PSA не имеет клинического значения при уровне общего ПСА в сыворотке крови >10 нг/мл или при наблюдении пациентов с диагностированным РПЖ.

Дополнительные методы лабораторной диагностики

В настоящее время для исследования доступны панель калликреинов в сыворотке или плазме крови, в том числе тест на определение индекса здоровья простаты (уровни свободного и общего ПСА и изоформы 2-про-ПСА), а также четыре маркера калликреина (уровни свободного, интактного, общего ПСА и калликреинподобной пептидазы 2). Проведение этих тестов может способствовать уменьшению количества ненужных процедур биопсии простаты у пациентов, прошедших исследование ПСА. В нескольких проспективных мультицентровых исследованиях продемонстрирована более высокая прогностическая значимость индекса здоровья простаты и панели четырех калликреинов в определении клинически значимого РПЖ у пациентов с уровнем ПСА 2-10 нг/мл по сравнению с соотношением f/t PSA.

Генетический маркер рака простаты 3

Генетический маркер рака простаты 3 (Prostate cancer gene 3, PCA3) представляет собой простатспецифическую некодирующую мРНК и измеряется в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы.

На сегодняшний день для определения PCA3 разработана тест-система Progensa. Этот метод обладает большей по сравнению с исследованием ПСА специфичностью и чувствительностью в диагностике РПЖ у мужчин с повышенным уровнем такового.

Содержание PCA3 увеличивается в зависимости от объема предстательной железы, однако имеются противоречивые данные о его корреляции со степенью дифференциации опухоли (по шкале Глисона). Целесообразность его использования при активном наблюдении больных РПЖ пока не доказана. В настоящее время основным показанием для применения теста Progensa является определение необходимости проведения повторной биопсии после получения отрицательных результатов предыдущей (однако клиническая эффективность исследования с этой целью не установлена).

Тест SelectMDX также основан на выявлении мРНК в моче. Наличие мРНК генов *HOXC6* и *DLX1* оценивается с целью определения как риска обнаружения РПЖ при биопсии, так и наличия рака высокого риска.

Рекомендации по определению риска РПЖ у пациентов без симптомов

Во избежание ненужной биопсии пациентам без симптомов с нормальным результатом ПРИ и уровнем ПСА 2-10 нг/мл следует дополнительно оценить риск наличия РПЖ до проведения биопсии простаты. С этой целью используется один из следующих инструментов (УД 3; СР сильная):

- калькулятор риска;
- дополнительное исследование маркеров в сыворотке крови или моче:
  - индекс здоровья простаты;
  - панель четырех калликреинов;
  - PCA3;
  - HOXC6/DLX1;
- методы визуализации.

Исходя из имеющихся доказательств, некоторые биомаркеры могут способствовать дифференциальной диагностике агрессивных и неагрессивных опухолей в большей мере, чем прогностические параметры, которые в настоящее время используются клиницистами.

По материалам: Prostate Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. URL: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#11.

Подготовила ***Виктория Недвиженко***

НОВИНИ

Ліки від раку для дорослих закуплені на 60% дешевше

29 позицій лікарських препаратів за напрямом «Доросла онкологія», закуплені через спеціалізовані організації за кошти Державного бюджету 2019 року, завезені в Україну і найближчим часом поїдуть у регіони. Відповідні накази підписані міністром охорони здоров'я України Зоряною Скалецькою.

Організація Crown Agents, яка закуповує лікарські засоби для Міністерства охорони здоров'я України з 2015 р., завдяки прямим контрактам з виробниками та прозорим тендерам закупила ліки від раку для дорослих на суму 21 млн доларів, при цьому зекономивши 28,5 млн доларів (загальний бюджет напряму – 49 млн доларів). Ці кошти будуть спрямовані на додаткові закупівлі інших медикаментів, що дасть змогу забезпечити лікуванням ще більше пацієнтів. У тендерах взяли участь компанії з України, Німеччини, Швейцарії, Франції, Великої Британії та ін.

Цього місяця в регіони надійдуть препарати з такими діючими речовинами: леналідомід, іматиніб, амфотерицин В (ліпідний комплекс), 6-меркаптопурин, талідомід, мітоксантрон, метотрексат, золедронова кислота, кальцію фолінат, ідарубіцин, вінкристин, ванкоміцин, блеоміцин, бортезоміб, бендамустин, тамоксифен, інтерферон альфа-2b, паклітаксел, летрозол, капецитабін, гемцитабін.

У Державному бюджеті на 2019 р. на закупівлі лікарських препаратів передбачено 6,6 млрд грн, з них на напрям дорослої онкології – понад 1,3 млрд грн. Загалом сьогодні 90% препаратів за напрямом дорослої онкології закуповуються дешевше, ніж у 2014 р. У 2020 р. кошти, передбачені у Державному бюджеті на державні закупівлі ліків і виробів медичного призначення, значно збільшаться – майже на 3,2 млрд грн. Передбачається, що витрати на придбання таких препаратів становитимуть 9,77 млрд грн.

Нагадаємо, що нещодавно в регіони розвезено партію препарату для лікування хворих із раком молочної залози – трастазумабу. Він доступний пацієнтам у медичних закладах безоплатно.

Минулого року МОЗ України вперше вдалося сформувати перелік лікарських засобів, які закуповуються через міжнародні організації, на наступний рік іще в грудні. Це дозволило здійснити закупівлі в рекордно швидкі строки та отримати перші поставки ліків уже в липні.

https://moz.gov.ua/

Українцям – якісні ліки

25 жовтня представники МОЗ України та державних підприємств Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України провели зустріч щодо формування дорожньої карти створення та функціонування єдиної державної системи моніторингу обігу лікарських засобів. Вона має стати складовою державної автоматизованої інформаційної системи моніторингу, аналізу та контролю обігу товарів та послуг в Україні.

У рамках Концепції реалізації державної політики щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів МОЗ України розпочато пілотний проєкт з маркування упаковок лікарських засобів спеціальним 2D-кодом. Його мета – подолання фальсифікації лікарських засобів і уникнення потрапляння такої продукції на ринок України для збереження життя та здоров'я українців.

«Запуск пілотного проєкту – це перший крок для побудови дієвої європейської системи запобігання потраплянню на ринок фальсифікату і в перспективі – повної відсутності на ринку України підроблених і неякісних ліків», – зазначила заступник міністра охорони здоров'я з питань європейської інтеграції Олена Сімоненко.

Пілотний проєкт з 2D-кодування на упаковках лікарських засобів триватиме 1 рік. До нього можуть долучитися виробники, дистриб'ютори, аптечні та медичні заклади. У майбутньому нанесення кодування на упаковки буде передбачено для всіх рецептурних лікарських засобів.

2D-маркування – двовимірний штрих-код на упаковці лікарських засобів. Він наноситься при виробництві ліків. Інформація про це фіксується у єдиній державній системі моніторингу обігу лікарських засобів. 2D-кодування – це масштабний механізм контролю, що має багато корисних опцій як для держави, так і для виробника. Завдяки його впровадженню держава матиме реальну статистику споживання пацієнтами лікарських препаратів і зможе точніше планувати обсяги закупівель ліків та фінансування державних програм, а фармкомпанії – обсяги виробництва та розподіл ліків по аптеках. Пацієнти завдяки такому маркуванню зможуть перевірити, чи ліки не є фальсифікованими, протермінованими або ввезеними до країни з порушенням норм, просканувавши код через мобільний додаток.

https://moz.gov.ua/

М. Бегеман, Німеччина; **С. Каксар,** Велика Британія; **Г. Бера,** Франція, та ін.

Абіратерону ацетат + преднізолон у веденні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози без попередньої хіміотерапії

Останніми роками з'явилися нові схеми лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (мКРРПЗ), як-от комбінація абіратерону ацетату (Зитига®) і преднізолону (ААР). У дослідженні III фази COU-AA-302 у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапії, застосування схеми ААР асоціювалося з покращенням медіани виживаності без радіографічного прогресування з 8 до 16 міс та медіани загальної виживаності із 30,3 до 34,7 міс порівняно з преднізолоном + плацебо. Медіана тривалості лікування за схемою ААР становила 13,8 міс. На підставі цих результатів схема ААР у листопаді 2012 р. була схвалена Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для лікування мКРРПЗ у пацієнтів без симптомів або з легкими симптомами після андроген-депривaційної терапії (АДТ) і яким хіміотерапія поки що клінічно не показана.

Останніми роками підвищується інтерес органів охорони здоров'я і розпорядників бюджету до даних щодо відносної ефективності й цінності нової терапії, отриманих в умовах клінічної практики. Інформація стосовно часу до неефективності лікування є критично важливою для доповнення доказів, які надають рандомізовані контрольовані дослідження (РКД). Крім того, добре сплановані дослідження із залученням хворих із різних лікувальних закладів дозволяють оцінити ефективність і безпеку лікування широкого спектра пацієнтів, а не лише учасників РКД, які мусять відповідати критеріям включення.

Більшість пацієнтів з мКРРПЗ – це хворі похилого віку із коморбідністю, як-от кардіоваскулярні захворювання, артеріальна гіпертензія, діабет та ін. Таких пацієнтів, а також хворих із вісцеральними метастазами недостатньою мірою включають в РКД. Головною метою цього ретроспективного спостережного дослідження було розширити знання щодо лікування абіратерону ацетатом пацієнтів з мКРРПЗ, які раніше не отримували хіміотерапії, в умовах клінічної практики Європи.

У дослідженні взяли участь спеціалісти з урології й онкології, які рутинно займалися лікуванням раку передміхурової залози пізніх стадій. Пацієнтів включали в дослідження, якщо вони мали підтверджений діагноз мКРРПЗ і отримували терапію за схемою ААР.

Клінічні й демографічні характеристики пацієнтів збирали на момент початку і завершення терапії ААР. Такими характеристиками були вік, супутні захворювання, ключові біохімічні параметри (простатичний специфічний антиген – ПСА, гемоглобін, лужна фосфатаза – ЛФ, лактатдегідрогеназа – ЛДГ), функціональний статус за ECOG та оцінка Глісона.

Первинною кінцевою точкою був час до неефективності лікування, який визначали як період від початку терапії ААР до припинення лікування з будь-яких причин, як-от прогресування хвороби, непереносимість терапії або смерть. Вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування (ВБП), 1-річну виживаність і час до першої «скелетної події».

Результати

Загалом у дослідження включили 481 пацієнта з Бельгії, Франції, Німеччини та Великої Британії.

На початок лікування за схемою ААР середній вік пацієнтів становив 75 років, і тільки 11% хворих були молодшими 65 років. При встановленні початкового діагнозу рак передміхурової залози 48% пацієнтів мали оцінку Глісона 8-10, 42% – 7 або менше (оцінка решти 10% хворих була невідомою); 139 (28,9%) пацієнтів мали віддалені метастази.

Функціональний статус за ECOG до призначення ААР був невідомий у 42% пацієнтів. Серед хворих із відомим статусом більшість мали ECOG 0 або 1. На початок лікування середній рівень ПСА становив 56,2 нг/мл. Відносно велика частка пацієнтів мала супутні кардіоваскулярні захворювання (58,4%), діабет (14,8%) і розлади функції нирок (10,8%). Найчастішими місцями метастазування були кістки й лімфатичні вузли (89,2%), хоча 7,5% пацієнтів мали вісцеральні метастази (цих хворих виключили з дослідження). Метастази у печінці були наявні в 11 з 36 пацієнтів із вісцеральними метастазами. Переважна більшість (93,6%) хворих отримували медикаментозну АДТ. Прогресування на тлі АДТ було вказано як причина для призначання ААР у 100% хворих. Біохімічне прогресування спостерігалося у 83,8% пацієнтів, радіографічне – у 50,5%, симптомне – у 14,8%.

Відповідно до інструкції для застосування лікарського засобу, усім пацієнтам абіратерону ацетат призначали разом із кортикостероїдом, зазвичай преднізолоном, хоча в деяких випадках використовували дексаметазон. Отже, під схемою ААР у цьому дослідженні слід розуміти комбінацію абіратерону ацетату й обраного кортикостероїда. Час від первинного діагностування раку передміхурової залози до призначення ААР у середньому становив 5 років. За виключенням двох пацієнтів, абіратерону ацетат починали застосовувати у рекомендованій дозі 1000 мг/добу; ця доза не змінювалася у 96% хворих.

Медіана часу до неефективності лікування за схемою ААР становила 10,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 9,2-11,1). Протягом періоду спостереження лікування припинили 412 (85,7%) пацієнтів. Серед них 55 (11,4% від усіх учасників дослідження) померли, при цьому жодна смерть не була пов'язана із застосуванням схеми ААР.

Прогресування хвороби (біохімічне, радіографічне, клінічне або будь-яке поєднання) було головною причиною припинення лікування (n=328; 68,2%). У значної частки цих хворих (n=97; 29,6%) єдиною причиною відміни терапії було зазначено біохімічне прогресування. Припинення лікування через токсичність відбулося тільки в 1,9% пацієнтів.

Аналіз даних підгруп пацієнтів показав, що період ≥12 міс між двобічною орхіектомією або АДТ і діагностуванням мКРРПЗ асоціювався з довшим часом до прогресування.

Медіана ВБП на тлі терапії за схемою ААР становила 10,8 міс. З огляду на те, що головною причиною припинення лікування було прогресування хвороби, час до відміни терапії та час до прогресування був однаковим у більшості пацієнтів.

Показник однорічної виживаності становив 74,8%. Від початку ААР «скелетні події» зареєстрували лише в 55 пацієнтів, при цьому медіана часу до першої такої події не була досягнута. Частка пацієнтів зі «скелетними подіями» становила 8,9; 11,0 та 11,5% через 12; 24 та 36 міс відповідно.

На момент збору даних 73,1% пацієнтів, які припинили отримувати ААР через інші причини, крім смерті (n=357), продовжили лікування основного захворювання. Приблизно половина (51,6%) із 254 пацієнтів, для яких було зазначено специфічне лікування, отримували хіміотерапію як перше лікування після ААР, зазвичай таксани (доцетаксел або кабазитаксел). Медіана часу до початку першої хіміотерапії після припинення ААР становила 3,3 міс. Другим найчастішим лікуванням після ААР був ензалутамід (24,8% пацієнтів). Гормональну терапію застосовували в 11,8% хворих, радію-223 дихлорид – у 7,9%.

В одномірному аналізі вищі показники ЛФ (>119 од./л), ЛДГ (>277 од./л), ПСА (>56,2 нг/мл), оцінка Глісона (≥8) або гірший функціональний статус за ECOG асоціювалися з коротшим періодом до неефективності лікування за схемою ААР (p<0,05), натомість вищий рівень гемоглобіну (>125 г/л) корелював із довшим часом до неефективності лікування (p<0,05). Проте у багатомірному аналізі рівень ЛДГ й оцінка Глісона не були статистично пов'язані з часом до неефективності лікування.

При порівнянні початкових характеристик пацієнтів із довшим часом до неефективності лікування (верхній квартиль) і решти хворих було відзначено низку статистично значимих кореляцій. В одномірному регресійному аналізі пацієнти з довшим часом до неефективності лікування мали нижчі рівні ЛФ (119 од./л; p<0,001), ЛДГ (227 од./л; p=0,02236) або ПСА (56,2 нг/мл; p=0,0004), а також із вищою вірогідністю мали ECOG 0 (p=0,0196) і менш поширене метастатичне ураження кісток (p<0,0001). За оцінкою Глісона ці групи хворих істотно не відрізнялися.

Тільки 57 побічних реакцій (ПР) були розцінені як такі, що пов'язані із лікуванням за схемою ААР. Тридцять дев'ять (8,1%) хворих мали принаймні 1 ПР, з яких 4 пацієнти – 1 або більше тяжких ПР. Побічні реакції були причиною відміни терапії у 17 (3,5%) хворих. ПР, які зустрічалися в 3 або більше пацієнтів, були артеріальна гіпертензія (в 11 пацієнтів), набряки (у 6), астенія (у 5), втома (у 4), нудота/блювання (у 4) і патологічні рівні ферментів (у 4).

Обговорення

Проведене ретроспективне неінтервенційне дослідження дозволило вивчити характеристики і результати лікування 481 пацієнта, які отримували лікування за схемою ААР до хіміотерапії, у рутинній клінічній практиці чотирьох країн Європи (Бельгії, Франції, Німеччини, Великої Британії). Також дослідження надало докази щодо характеристик пацієнтів, які можуть асоціюватися з кращою відповіддю на лікування у клінічних умовах.

Розмір вибірки у цьому дослідженні був більшим, ніж у будь-яких інших оприлюднених дослідженнях, проведених в умовах рутинної клінічної практики. Це дозволило уникнути невизначеності, властивої малим вибіркам, про що свідчить вузький довірчий інтервал для медіани часу до неефективності лікування. Багатоцентровий дизайн із залученням клінічних центрів чотирьох країн урізноманітнив клінічні умови, тому отримані результати з високою імовірністю можна екстраполювати на країни, які взяли участь, й інші країни з подібною системою охорони здоров'я.

Медіана часу до неефективності лікування за схемою ААР становила 10,0 міс (95% ДІ 9,2-11,1) – це довше порівняно з іншими дослідженнями в умовах рутинної практики, але коротше за 13,8 міс у дослідженні III фази COU-AA-302. Порівнювати результати проведеного ретроспективного дослідження з іншими дослідженнями слід з обережністю через відмінності в дизайні, обстеженні пацієнтів, тривалості спостереження й інших подібних факторах.

По-перше, популяція пацієнтів в обговорюваному дослідженні була дещо «старшою», ніж у дослідженні III фази COU-AA-302, мала вищі середні початкові рівні ПСА, ЛФ й ЛДГ і включала пацієнтів з функціональним статусом за ECOG 2 або 3 (усі пацієнти в дослідженні COU-AA-302 мали ECOG 0 або 1). Вісцеральні метастази були наявні в 7,5% пацієнтів нашої вибірки, натомість у дослідженні COU-AA-302 вони були критерієм виключення. Отже, наша вибірка, не обмежена суворими критеріями участі, є репрезентативною для реальної популяції.

По-друге, значна частка пацієнтів (29,6% тих, в яких лікування відмінили) припинили отримувати ААР

винятково через підвищення рівня ПСА (біохімічне прогресування), про інші причини у них не повідомлялось. У цьому є розбіжність із сучасними клінічними рекомендаціями, в яких зазначено, що лікування мКРРПЗ не повинно припинятися лише на підставі біохімічного прогресування. Отже, можна припустити, що за умови підтвердження біохімічного прогресування радіографічним і/або клінічним прогресуванням, як зазначено в настановах EAU-ESTRO-SIOG, медіана часу до неефективності лікування була б довшою. Також можливо, що відсутність суворого документування у рутинній практиці призвела до недооцінювання частоти клінічного прогресування.

По-третє, 69 (14,3%) пацієнтів на кінець періоду збору даних все ще отримували терапію ААР і дані щодо них не увійшли до заключного аналізу ВБП і часу до неефективності лікування. Відповідно, запланована тривалість періоду спостереження не дозволила оцінити кінцеві точки в усій вибірці пацієнтів.

Критерії RECIST для визначення прогресування у цьому досліджені не застосовували – замість них ґрунтувалися на даних сцинтиграфії скелета, комп'ютерної (КТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Ми встановили, що у більшої частки пацієнтів радіографічне прогресування констатували на підставі ураження кісток (70,1%), ніж на підставі КТ- (55,2%) або МРТ-ознак (7,8%). З огляду на більшу кількість метастазів у кістках і той факт, що вони не підлягали оцінюванню за критеріями RECIST, невикористання останніх, на нашу думку, мало вплинуло на отримані результати.

Подібно до часу до неефективності лікування, медіана ВБП у цьому дослідженні (10,8 міс) була довшою, ніж у подібному дослідженні Poon і співавт. (6,7 міс), але коротшою порівняно з дослідженням COU-AA-302 (16,5 міс). Як зазначено вище, частково це можна пояснити тим фактом, що близько 30% пацієнтів припинили терапію ААР лише через біохімічне прогресування. Оцінка прогресування у цьому дослідженні відповідає клінічній практиці, прийнятій у центрах-учасниках, замість стандартизованих критеріїв, що використовуються у клінічних дослідженнях. Крім того, лікарі, які взяли участь у дослідженні, могли застосовувати різні критерії прогресування. Місцеві протоколи лікування не обов'язково відповідали найсучаснішим настановам, і клінічна практика могла змінюватися від того, як пацієнти почали терапію. Коротша ВБП (6,7 міс), відзначена у дослідженні Poon і співавт., так само може пояснюватися низкою факторів, як-от різні характеристики пацієнтів, визначення кінцевих точок і місцеві клінічні умови. Зокрема у цьому дослідженні брали участь старші пацієнти із більшою коморбідністю, ніж у нашому дослідженні (середній вік 77 vs 75 років; гіпертензія – 55,2 vs 44,5%; діабет – 27,6 vs 14,8%). До того ж пацієнти в дослідженні Poon і співавт. мали більше пухлинне навантаження (початковий середній рівень ПСА 212 vs 56,2 нг/мл) і серед них було значно більше хворих з ECOG >1 (37,9 vs 7,3%).

У проведеному дослідженні було продемонстровано, що деякі початкові характеристики вливають на час до неефективності лікування. Вищі рівні ПСА, ЛФ, ЛДГ, оцінка Глісона і гірший функціональний статус на момент встановлення діагнозу в одномірному аналізі асоціювалися з коротшим часом до неефективності лікування. Утім у багатомірному аналізі статистично значимий зв'язок залишився тільки для ПСА, ЛФ й ECOG. Нормальні рівні гемоглобіну корелювали з довшим часом до неефективності лікування в обох аналізах.

Ці результаті узгоджуються з даними інших досліджень і свідчать, що певні клінічні параметри можуть слугувати достовірними предикторами відповіді на лікування. Щоб краще вивчити це питання, ми виконали низку аналізів підгруп пацієнтів. Виявилося, що ≥12 міс між білатеральною орхіектомією або медикаментозною АДТ та діагностуванням мКРРПЗ асоціюються з довшим часом до неефективності лікування і довшим часом до прогресування. Так само в дослідженні Loriot і співавт. коротша тривалість відповіді на АДТ (<12 міс) статистично значимо асоціюється з коротшою ВБП.

Регресійні аналізи також показали, що пацієнти з нижчими рівнями ЛФ (≤119 од./л), ЛДГ (≤227 од./л), або ПСА (≤56,2 нг/мл), меншою кількістю метастазів у кістках або кращою оцінкою за ECOG із вищою імовірністю перебувають у групі з найдовшим часом до неефективності лікування (тобто у верхньому квартилі). Отже, відповідь на лікування за схемою ААР може залежати від цих початкових характеристик. Слід зауважити, що у дослідженні COU-AA-302 всі ці характеристики були більш сприятливими, ніж у нашому дослідженні, за винятком рівнів гемоглобіну й аспартатамінотрансферази, які не були наведені в публікації результатів COU-AA-302. Для детальнішого вивчення цього питання необхідні подальші проспективні дослідження.

У нашому дослідженні схема ААР добре переносилася: через токсичність лікування довелося припинити тільки в 2% хворих і лише 8% мали ПР. Проте ці дані слід інтерпретувати, зважаючи на ретроспективний дизайн дослідження й особливості внесення небажаних подій в електронну форму.

Ретроспективний дизайн також може зумовлювати певні обмеження. Так, дослідження не розроблялося для належного оцінювання виживаності через відсутність спостереження за пацієнтами, які залишалися живими після завершення періоду збору даних (через 1 рік від початку терапії ААР живими залишалися 75% хворих). Отже, результати щодо виживаності складно оцінити. Також не можна виключити систематичну похибку відбору: пацієнти, які залишалися живими, мали надати інформовану згоду на використання їх даних, а деякі хворі могли відмовитися або бути втраченими для подальшого спостереження в дослідницькому центрі. Натомість всі дані пацієнтів, які померли, були включені до аналізу. Крім того, деякі пацієнти на момент завершення збору даних все ще продовжували отримувати терапію ААР. Усі ці фактори могли зумовити недооцінювання часу до неефективності лікування.

Висновки

Результати ретроспективного спостережного дослідження надали важливі відомості щодо характеристик і лікування пацієнтів з мКРРПЗ, які раніше не отримували хіміотерапії, в умовах рутинної клінічної практики. Таким чином, у клінічній практиці в пацієнтів старшого віку зі складнішими клінічними проявами хвороби порівно з учасниками клінічних досліджень схема ААР так само демонструє високу ефективність і безпеку, попри наявність коморбідності й вісцеральних метастазів.

Список літератури знаходиться у редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Boegemann M., Khaksar S., Bera G. et al. Abiraterone acetate plus prednisone for the Management of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. BMC Cancer. 2019 Jan 14; 19(1): 60.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

CP-113316

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЗИТИГА® (ZYTIGA)

Склад: *діюча речовина:* abiraterone acetate; 1 таблетка містить абіратерону ацетату 250 мг; *допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; повідон (K29/K32); натрію лаурилсульфат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. *Основні фізико-хімічні властивості:* овальна таблетка від білого до майже білого кольору з гравіюванням «AA250» з одного боку. Фармакотерапевтична група. Інші антагоністи гормонів та їхні аналоги. Код АТХ L02B X03. **Клінічні характеристики. *Показання.*** Препарат Зитига® показаний для застосування у комбінації з преднізоном або преднізолоном для лікування:- метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з безсимптомним або м'яким перебігом у дорослих чоловіків після незадовільного результату андрогенної блокади та яким хіміотерапія клінічно не показана; метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків, захворювання яких прогресує під час або після попередньої хіміотерапії із застосуванням доцетакселу.***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). ***Спосіб застосування та дози.*** Препарат слід приймати натще (щонайменше через 2 години після їди, а також слід уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування препарату). Таблетку приймають цілою, не розжовуючи та не подрібнюючи. Рекомендовано запивати водою. Рекомендована доза абіратерону становить 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза. Застосування препарату разом з їжею збільшує системний вплив абіратерону. Препарат застосовують у комбінації з преднізоном або преднізолоном. Рекомендована доза преднізону або преднізолону становить 10 мг на добу. Пацієнтам, яким не проводили хірургічну кастрацію, слід продовжувати медичну кастрацію аналогом ГнРГ впродовж лікування препаратом Зитига®. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. ***Діти.*** Препарат не призначений для застосування дітям. ***Побічні реакції.*** Найбільш поширеними побічними реакціями, які відмічалися при прийомі абіратерону, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи. Інші важливі побічні реакції включали розлади серця, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт. Для більш докладної інформації 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/14061/01/01 від 20.11.2014 року зі змінами від 01.12 2016 року. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 01.12.2016 року.

За додатковою інформацією звертайтесь за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Кисты поджелудочной железы: особенности диагностики, тактика ведения

По материалам практического руководства ВГО (2019)

Весной 2019 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация (ВГО) опубликовала новое практическое руководство «Кисты поджелудочной железы», посвященное достаточно непростой и коварной патологии указанного органа.

Появления этих рекомендаций с нетерпением ожидали не только терапевты, панкреатологи и гастроэнтерологи, но и хирурги, онкологи, поскольку многие виды кист поджелудочной железы (ПЖ) чрезвычайно склонны к малигнизации, а пациенты с подобными новообразованиями нуждаются в консультациях мультидисциплинарной команды врачей, тщательном дополнительном обследовании, пристальном медицинском наблюдении. Ниже рассмотрены основные положения данного документа.

Дефиниция

Представители ВГО дают следующее определение: «Киста ПЖ представляет собой четко ограниченное образование в ПЖ, содержащее жидкость». Муцинозные кистозные новообразования (МКН) и внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии (ВПМН) рассматриваются экспертами как предраковые новообразования ПЖ. В руководстве подчеркиваются различия между псевдокистами и кистами: псевдокисты, в отличие от истинных кист, не имеют собственной стенки, возникают, как правило, после перенесенной травмы, имеют доброкачественный характер и разрешаются спонтанно без какого-либо специфического лечения.

Классификация

Красной нитью в руководстве проходит тема риска малигнизации кист ПЖ, их классификация также основана на данной особенности: эксперты ВГО выделяют доброкачественные и злокачественные кисты ПЖ, а также кисты, имеющие определенный потенциал к злокачественной трансформации.

К доброкачественным новообразованиям ПЖ относят простые кисты, псевдокисты и серозные новообразования, к злокачественным – такие неоплазии, как аденокарцинома ПЖ с кистозной дегенерацией, кистозные нейроэндокринные опухоли ПЖ. Среди новообразований, склонных к малигнизации, выделяют панкреатические кистозные новообразования, МКН и ВПМН. Подобная классификация определяет последующую терапевтическую тактику: при обнаружении доброкачественных кист можно избрать консервативную тактику ведения, тогда как при выявлении кист с выраженным злокачественным потенциалом рекомендовано хирургическое лечение.

Характеристика кист ПЖ

Подчеркивая склонность к бессимптомному течению большинства кист ПЖ, эксперты ВГО дают следующую характеристику этим новообразованиям.

МКН продуцируют муцин, локализуются в теле/хвосте ПЖ, не сообщаются со стромой, строение которой напоминает структуру яичника. Муцинозные кисты чаще диагностируют у женщин 40-60 лет, частота малигнизации составляет 10-17%.

Серозные цистаденомы имеют минимальный риск малигнизации (<1%), характеризуются чрезвычайно медленным ростом, редко сообщаются с протоком и могут располагаться в любом участке ПЖ. Серозные цистаденомы чаще диагностируют у женщин 50-70 лет.

Солидные псевдопапиллярные новообразования встречаются относительно редко, склонны преимущественно к доброкачественному течению (риск малигнизации – 8-20%), локализуются в любом участке ПЖ, редко сообщаются с протоком. Развивается этот тип неоплазий чаще у женщин 20-40 лет.

Кистозные нейроэндокринные неоплазии, как правило, лишены функциональной активности, не склонны к метастазированию (риск малигнизации 6-31%); их обнаружение может свидетельствовать о множественной эндокринной неоплазии 1 типа.

ВПМН, локализованные преимущественно в головке ПЖ, диагностируют у пожилых пациентов (в возрасте 60-70 лет). Эти неоплазии сообщаются с главным панкреатическим протоком: ВПМН 1 типа (боковых панкреатических ветвей) свойственно расширение одной или нескольких ветвей протоков (≥10 мм), которые соединяются с главным протоком. При ВПМН 2 типа (главного протока) отмечается расширение панкреатического протока; если размер образования превышает 10 мм, то вероятность малигнизации неоплазии достаточно высока, тогда как при размерах новообразования 5-9 мм риск злокачественной трансформации довольно низок.

Ретенционные кисты, псевдокисты являются доброкачественными образованиями, их диагностируют у пациентов 40-60 лет. Ретенционные кисты локализуются в головке ПЖ, тогда как псевдокисты, наоборот, формируются в теле/хвосте ПЖ.

В руководстве ВГО приводится также пересмотренная гистологическая классификация кистозных новообразований ПЖ, разработанная специалистами Всемирной организации здравоохранения (табл. 1).

Эксперты ВГО подчеркивают, что при обнаружении кист ПЖ необходимо провести тщательную дифференциальную диагностику от других видов патологии ПЖ: хронического панкреатита, постпанкреатических псевдокист, кистозных форм солидных опухолей, редких панкреатических/перипанкреатических кист.

Клиническая картина

В руководстве ВГО подчеркивается бессимптомное течение кист ПЖ; выявляются эти новообразования, как правило, случайно в ходе диагностических обследований, проводимых по иным, не связанным с кистами, поводам. В очень редких случаях киста ПЖ может иметь яркие клинические проявления и манифестировать острым панкреатитом, желудочно-кишечным кровотечением, желтухой, обнаруживаться при объективном осмотре в виде пальпаторно определяемого образования.

Наиболее типичным симптомом кисты ПЖ является абдоминальная боль, которая в большинстве случаев свидетельствует о злокачественном перерождении, особенно при постпанкреатических псевдокистах. В некоторых случаях боль локализуется в спине, имитируя патологию позвоночника; при этом болевой синдром беспокоит пациентов не только в течение дня, но и ночью, вынуждая больных просыпаться. Сдавление желудка или двенадцатиперстной кишки увеличивающейся в размерах кистой затрудняет опорожнение этих органов, обусловливает появление тошноты, рвоты, желтухи. В анамнезе у многих пациентов с кистами ПЖ имеются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, хронический панкреатит, избыточная масса тела / ожирение.

Эксперты ВГО выделили несколько доминирующих клинических проявлений, характерных для определенных типов кист ПЖ (табл. 2).

Диагностика

Рассматривая нюансы диагностики кист ПЖ, эксперты ВГО поднимают несколько проблемных вопросов: недостаточное количество доказательных данных о естественном течении заболевания, малое количество исследований с длительным динамическим наблюдением, возможные ошибки, допущенные специалистами при проведении диагностических процедур.

В руководстве ВГО перечислены следующие особенности диагностики кист ПЖ:

- вероятность возникновения клинической симптоматики у пациентов с небольшими неоплазиями (<2 см) достаточно мала; образования часто обнаруживают случайно;
- в отличие от больших (>3 см) кист, небольшие кистозные новообразования реже сопровождаются появлением тревожных радиографических признаков малигнизации (например, обнаружение солидных компонентов или дилатация протока);
- распространенность кист ПЖ повышается с возрастом, частично за счет увеличения количества визуализирующих исследований, выполняемых у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями; как правило, кисты диагностируются случайно при проведении компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- в 95% случаев спектр диагностируемых кистозных неоплазий включает ВПМН, МКН, СКН, СППН;
- риск малигнизации варьирует от 0 до 60%; в ходе инструментального обследования необходимо выявить дифференциально-диагностические признаки злокачественных и доброкачественных новообразований, дифференцировать серозные и слизистые кисты, поскольку они обладают разной склонностью к малигнизации;
- установление точного диагноза необходимо для выбора соответствующей тактики ведения пациента (динамическое наблюдение, хирургическое вмешательство) посредством сочетанного применения инструментальных и лабораторных методов исследования;
- у пациентов с низкой вероятностью малигнизации/трансформации следует избегать проведения резекции ПЖ.

В настоящее время, помимо визуализирующих исследований, для определения малигнизирующего потенциала кист ПЖ используют молекулярную диагностику (определение молекулярных маркеров, проведение генетического тестирования) совместно с результатами исследований первой линии (цитологией, визуализирующими методами и анализом содержимого кисты). Однако пока не все

Таблица 1. **Пересмотренная гистологическая классификация кист ПЖ (WGO, 2019)**

Класс	Группа	Подгруппа	Тип образования
Серозная кистозная неоплазия (СКН)	Серозная цистаденома	Серозная микрокистозная аденома	Доброкачественное
		Серозная олигокистозная аденома	Доброкачественное
	Серозная цистаденокарцинома		Злокачественное
МКН	Муцинозная цистаденома		Доброкачественное
	Муцинозная кистозная неоплазия	Низкая степень	Пограничное
		Высокая степень	Карцинома *in situ*
	Муцинозная цистаденокарцинома	Неивазивная	Злокачественное
		Инвазивная	Злокачественное
ВПМН	Внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование	Низкая степень	Пограничное
		Высокая степень	Карцинома *in situ*
	Внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома	Неивазивная	Злокачественное
		Инвазивная	Злокачественное
Солидное псевдопапиллярное новообразование (СППН)	Солидная псевдопапиллярная неоплазия		Пограничное
	Солидная псевдопапиллярная карцинома		Злокачественное

Таблица 2. **Типы кист ПЖ и вероятная клиническая картина (WGO, 2019)**

Тип кисты ПЖ	Клиническая картина	
СКН	Симптомы	В большинстве случаев характерно бессимптомное течение. Большие кисты могут вызывать появление дискомфорта в брюшной полости
	Объективно	Большие кисты: пальпируемое образование
	Другие особенности	Большие кисты: обструкция желчных протоков, обструкция выходного отдела желудка
МКН	Симптомы	В большинстве случаев характерно бессимптомное течение. Абдоминальная боль, боль в спине
	Объективно	Может обнаруживаться пальпируемое образование
	Другие особенности	Рецидивирующее течение панкреатита, обструкция выходного отдела желудка. Желтуха, снижение массы тела более характерны для злокачественного перерождения
ВПМН	Симптомы и объективные признаки	В большинстве случаев бессимптомное течение. У некоторых пациентов персистируют явления хронического панкреатита, обусловленные преходящей обструкцией протока ПЖ слизистыми бляшками. Манифестация в виде боли в спине, желтухи, снижения массы тела, анорексии, стеатореи, сахарного диабета является предвестником злокачественного перерождения
	Другие особенности	У некоторых пациентов в анамнезе рецидивы острого панкреатита
СППН	Симптомы и объективные признаки	В большинстве случаев имеют место абдоминальная боль, тошнота, рвота, снижение массы тела. Обструкция выходного отдела желудка и тонкого кишечника, анемия, желтуха, панкреатит
	Другие особенности	Пальпируемое образование (наиболее характерно для детей)
Нейроэндокринные опухоли		Редко манифестируют как другие кисты. В большинстве случаев бессимптомны, но могут обнаруживаться симптомы и объективные признаки вторичного синтеза гормонов

Таблица 3. **Показания к проведению ЭУЗИ (WGO, 2019)**

Исследование	Клиническая ситуация	Положительный результат	Чувствительность, %	Специфичность, %
ЭУЗИ	Диагностика/ТИА	Размер / пристеночный узел	75	83
Исследование содержимого кисты	Серозное/слизистое	Муцин	78-97	100
РЭА содержимого кисты	Серозное/слизистое	<5 нг/мл	100	86
		>192 нг/мл	73	84
Цитология	Риск малигнизации	Злокачественные клетки	Слабая	96
		Атипия	72-83	85-88

РЭА – раковоэмбриональный антиген.

доступные технологии применяются в рутинной клинической практике.

Обследование

Эксперты ВГО рекомендуют разрабатывать тактику ведения пациентов с кистами ПЖ, учитывая такие факторы, как суммарная стоимость лечения, потенциальные риски для пациента при установлении ошибочного диагноза, проведении инвазивных процедур или выполнении хирургического вмешательства. К факторам, ограничивающим действия врачей, относят недостаточно изученное влияние процедур на качество жизни (вероятно, ухудшающееся в результате частых обследований), неуверенность в диагнозе, риск малигнизации и финансовую нагрузку.

Обнаружение кист малого (<2 см) размера, не имеющих клинической симптоматики, является показанием к проведению динамического наблюдения, тогда как выявление кист больших размеров, содержащих значительное количество солидных включений с расширением протоков, может рассматриваться в качестве показания для выполнения хирургического вмешательства, если пациент хочет избежать проведения сложных и дорогостоящих диагностических процедур. Промежуточное положение занимают новообразования ПЖ, при которых наиболее уместным считается осуществление тщательного диагностического поиска, так как хирургическое лечение ассоциировано со значительным риском осложнений и смерти.

Лабораторные исследования

В настоящее время не существует специфических серологических маркеров для диагностики кист ПЖ. При злокачественной малигнизации повышается уровень CA 19-9, тогда как рост сывороточной концентрации амилазы и липазы отмечается при наличии сопутствующего панкреатита.

Инструментальные исследования

Инструментальные исследования являются основными диагностическими методами, позволяющими обнаружить кисты ПЖ. После выявления кисты в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) представители ВГО советуют выполнить КТ для подтверждения ее наличия и определения свойств. Давая такую рекомендацию, эксперты подчеркивают необходимость строгого учета лучевой нагрузки, получаемой пациентом, особенно при проведении повторных дополнительных исследований.

Уточнить наличие взаимосвязи между кистой и билиарным/панкреатическим протоком можно при помощи магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). В руководстве ВГО отмечаются такие преимущества МРХПГ, как отсутствие радиационной нагрузки и оптимальная визуализация панкреатического протока, что имеет особое значение при диагностике ВПМН боковых протоков. К недостаткам этого исследования эксперты отнесли дороговизну, недоступность данного метода в ряде регионов, невозможность проведения у пациентов, имеющих в организме какие-либо металлические имплантаты. В таких случаях МРХПГ следует заменить КТ.

Одним из самых высокоточных методов исследования для диагностики кист ПЖ является эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ), в ходе которого возможно выполнить тонкоигольную аспирацию (ТИА) для морфологического изучения полученного биоптата (что может быть крайне необходимо при выраженной клинической симптоматике). Несмотря на то что ЭУЗИ не сопровождается лучевой нагрузкой, это исследование является инвазивным, поэтому эксперты ВГО отмечают необходимость взвешенного подхода к его проведению (табл. 3).

ТИА под контролем ЭУЗИ позволяет, с одной стороны, дренировать кисту, с другой – получить материал для цитологической оценки. Сравнивая чрескожную аспирацию под контролем КТ/УЗИ с ТИА под контролем ЭУЗИ, эксперты ВГО подчеркивают преимущество последней как метода, характеризующегося минимальной вероятностью появления осложнений и более высокой диагностической точностью. Выполнение ТИА позволяет определить уровень РЭА в содержимом кисты, провести цитологический анализ и выявить образования с высоким риском малигнизации.

В настоящее время эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) все реже используется в клинической практике по сравнению с ЭУЗИ, поскольку не обладает достаточной диагностической информативностью; отсутствуют доказательства преимуществ панкреатоскопии при ВПМН.

В руководстве ВГО приводится следующая желаемая последовательность тестов при анализе содержимого кисты ПЖ:

- цитологическое исследование для определения клеток, богатых гликогеном, или муцинсодержащих клеток;
- выявление маркеров опухолевого роста (РЭА – высокочувствительный маркер при диагностике муцинозного панкреатического кистозного новообразования);

Таблица 4. **Анализ содержимого кисты (WGO, 2019)**

Тест	Характеристика	Диагноз
Струна ≥1 см, ≥1 с	Специфичность 95%, положительное прогностическое значение 94%	Муцинозная
Цитология	Чувствительность 63%	Муцинозная vs злокачественная
Цитология стенки кисты	Повышение диагностической ценности на 29%	
РЭА >192 нг/мл	Чувствительность 75%, специфичность 84%	Муцинозная
РЭА <5 нг/мл	Чувствительность 50%, специфичность 85%	Серозная цистаденома, псевдокиста, нейроэндокринные кисты ПЖ
Амилаза <250 ед./л	Чувствительность 44%, специфичность 98%	Исключает псевдокисту

- определение молекулярных маркеров с диагностической (KRAS, GNAS, VHL, CTNNB1) и прогностической (KRAS, GNAS, VHL, CTNNB1) целью;
- дополнительное определение свойств муцина после оценки уровня РЭА, проведения цитологического исследования;
- субъективный анализ вязкости кистозного содержимого по принципу струны (образец аспирированной жидкости размещают между большим и указательным пальцами и пробуют определить максимальную длину струны перед разрывом слизистого тяжа; табл. 4).

Тактика ведения

Выбор тактики ведения пациента эксперты ВГО рекомендуют проводить с учетом риска малигнизации кисты ПЖ (табл. 5):

- размер кисты >3 см сопряжен с 3-кратным возрастанием риска злокачественного перерождения;
- наличие пристеночных узлов ассоциируется с 8-кратным увеличением риска малигнизации;
- дилатация главного панкреатического протока, вероятно, также свидетельствует о возможной малигнизации.

Наличие хотя бы двух из вышеперечисленных факторов ассоциируется с 15% риском злокачественной трансформации.

О высоком риске малигнизации также могут свидетельствовать отягощенный семейный анамнез по раку ПЖ (возрастает вероятность развития ВПМН), наличие генетических мутаций, предрасполагающих к развитию рака ПЖ (в особенности BRCA2), возрастание сывороточной концентрации CA 19-9, возникновение необъяснимого острого панкреатита (особенно у пациентов старше 50 лет), недавно возникший сахарный диабет, наличие избыточной массы тела, низкие сывороточные уровни панкреатической амилазы и липазы, выраженная кальцификация ПЖ по данным визуализирующих исследований.

Учитывая высокую вероятность возникновения различных осложнений как в ходе самого оперативного вмешательства, так и в постоперационный период (риск смертельного исхода – 2%, вероятность возникновения осложнений – 40%), эксперты ВГО рекомендуют тщательно взвешивать преимущества/недостатки хирургического лечения с риском малигнизации, принимая во внимание наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих значительное влияние на вероятность злокачественной трансформации.

Показания для консультации специалиста

В руководстве ВГО подчеркивается, что в подавляющем большинстве случаев кисты ПЖ обнаруживаются случайно при проведении инструментального обследования по другому поводу, иногда даже при отсутствии жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. В такой ситуации врач общей практики, терапевт или хирург должны взять на себя ответственность за оценку состояния пациента и определение тактики последующих действий.

Пациенты с неосложненными кистами маленького размера (<2 см), не имеющими явных признаков злокачественной трансформации, не нуждаются в консультации специалиста; в данной ситуации достаточно осуществления динамического наблюдения.

Динамическое наблюдение

Согласно положениям руководства ВГО, при наличии уверенности в правильной верификации доброкачественного характера кисты ПЖ можно выбрать выжидательную тактику ведения, осуществляя динамическое наблюдение за состоянием пациента.

Эксперты подчеркивают, что серозные цистаденомы считаются доброкачественными новообразованиями ПЖ, тогда как муцинозные кисты рассматриваются с позиций предраковых неоплазий. При этом риск малигнизации наиболее

Таблица 5. **Отличительные признаки кист ПЖ с высоким и низким риском малигнизации (WGO, 2019)**

Симптомы	Риск малигнизации	
	Низкий	Высокий
Клинические проявления имеются	Не характерно	Характерно
Диаметр главного панкреатического протока	<5 мм	≥10 мм, тревожный признак при 5-9 мм
Лимфаденопатия	Не характерна	Характерно
Изменение калибра главного панкреатического протока	Не характерно	Внезапное
Наличие пристеночных узлов	Не характерно	Характерно
Увеличение солидного компонента	Не характерно	Характерно
Утолщение стенки	Не характерно	Характерно
Размер кисты	<3 см, если размер <2 см – более вероятно	≥3 см

Таблица 6. **Стигмы высокого риска малигнизации и тревожные признаки по IAP (WGO, 2019)**

Стигмы высокого риска малигнизации
• Обструктивная желтуха у пациента с кистой головки ПЖ • Увеличение пристеночного узла ≥5 мм • Главный панкреатический проток ≥10 мм
Тревожные клинические признаки
• Панкреатит
Тревожные визуальные признаки
• Киста ≥3 см • Увеличение пристеночного узла <5 мм • Утолщение/увеличение стенки кисты • Диаметр главного протока 5-9 мм • Неувеличенный пристеночный узел • Внезапное изменение диаметра панкреатического протока с атрофией дистальной части ПЖ • Лимфаденопатия • Рост сывороточной концентрации CA 19-9 • Скорость роста кисты ≥5 мм / 2 года

высок у кист, размер которых на момент установления диагноза превышает 3 см; в таких случаях следует рекомендовать хирургическое вмешательство. При обнаружении кист ПЖ меньшего размера можно избрать выжидательную тактику.

Учитывая отсутствие четких визуальных параметров между серозными и муцинозными образованиями ПЖ, эксперты ВГО советуют в клинической практике следовать рекомендациям Международной ассоциации панкреатологии (International Association of Pancreatology, IAP) для уточнения риска малигнизации (табл. 6).

При проведении динамического наблюдения обязательно контролируют такие характеристики кист, как размер и скорость роста, поскольку они являются основными показателями определения целесообразности хирургического вмешательства. Если при проведении МРТ/МРХПГ тревожные признаки малигнизации не выявлены, то повторное исследование эксперты ВГО рекомендуют провести через 1 год, затем – через 2 года.

Характеризуя длительность динамического наблюдения при кистах ПЖ, представители ВГО ссылаются на два практических руководства. Одно из них, «Практические рекомендации по радиологии», гласит, что при получении постоянно стабильных результатов (размеры и другие характеристики кисты остаются неизменными) на протяжении 2 лет динамическое наблюдение за пациентом с кистой ПЖ может быть приостановлено. Однако мнение экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) существенно отличается: в рекомендациях этого общества предполагается прекращение наблюдения за больными после 5 лет получения стабильных результатов.

В то же время при подозрении на малигнизацию эксперты ВГО рекомендуют использовать консенсусные критерии Sendai для обоснованного выполнения резекции ПЖ: наличие клинической симптоматики, положительные результаты цитологического исследования, наличие пристеночных узлов, расширение главного панкреатического протока >6 мм и размер кисты >3 см.

Описывая тактику ведения больных с предраковыми кистозными образованиями ПЖ, представители ВГО опираются на результаты систематического обзора и метаанализа, выполненного под руководством Choi. В этой работе показано, что частота прогрессирования ВПМН с низким риском малигнизации (без вовлечения главного панкреатического протока или формирования пристеночных узлов) составляет 1,4% случаев на протяжении 3 лет, 3,1% случаев в течение 5 лет и 7,7% случаев за 10 лет. При наличии нескольких факторов риска злокачественной трансформации у больных с ВПМН риск малигнизации возрастает с течением времени: 5,7% за 3 года, 9,7% за 5 лет и 24,7% за 10 лет. Исходя из этих данных, эксперты ВГО рекомендуют осуществлять длительное динамическое наблюдение за всеми пациентами с ВПМН.

Полный текст данного руководства на английском языке доступен онлайн: Malagelada J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Pancreatic cystic lesions. 2019. https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/pancreatic-cystic-lesions/pancreatic-cystic-lesions-english

Подготовила ***Лада Матвеева***

П.П. Зиныч, к. мед. н., **А.В. Омельчук,** к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев;
А.В. Печиборщ, Центральный клинический госпиталь Государственной пограничной службы Украины, г. Киев;
Е.В. Черныш, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника

П.П. Зиныч

Проведение сложных синхронных операций – одно из направлений развития современной хирургии и повышения ее эффективности и экономичности. В данной статье описан сложный клинический случай успешного одномоментного хирургического лечения фолликулярной карциномы (ФК) щитовидной железы (ЩЖ) и ее метастазов в шейном отделе позвоночника, приведших к компрессии спинного мозга.

Одной из проблем современной клинической медицины является рост заболеваемости раком ЩЖ (РЩЖ). Последний устанавливается в 7-15% случаев выявленных новообразований ЩЖ (S. Guth, 2009; L. Santacroce, 2016). Следует отметить, что благодаря более совершенному скринингу, ранней диагностике, а также инновационным методам лечения данной патологии показатели смертности от этого заболевания в последние десятилетия существенно снизились. Например, в 2010 г. скорректированная по возрасту смертность в расчете на 100 тыс. человек в год составила в среднем 0,1% (0,5-1,5% у мужчин и 1,5% у женщин) против 20-30% в 70-80-е гг. XX века (N. Howlader, 2011).

По данным крупного европейского популяционного исследования EUROCARE-5 (2017), в ходе которого проанализировано 86 690 случаев заболевания РЩЖ в 29 странах за период 2000-2007 гг., показатель 5-летней выживаемости после лечения составил в среднем 88% у женщин и 81% у мужчин. Кроме того, у лиц женского пола отмечено снижение данного показателя с возрастом (с 95% в возрасте 15-54 лет до 57% у пациентов старше 75 лет). 10-летняя выживаемость составила 89% у женщин и 79% у мужчин (L. Dal Maso, 2017).

Высокодифференцированный РЩЖ (ВДРЩЖ) представлен папиллярной и фолликулярной карциномами. ВДРЩЖ составляет подавляющее большинство (>90%) всех видов РЩЖ. При этом диагноз папиллярная карцинома (ПК) устанавливается в 75-85% случаев, ФК – в 17-20% (B. Haugen, 2016). Последние представляют собой инкапсулированные опухоли, которые по степени выраженности инвазивных свойств подразделяются на минимально инвазивные и широко инвазивные. При этом микроскопический рисунок трансформированных клеток напоминает нормальную структуру, что затрудняет их диагностику.

Особенностью ФК (в отличие от ПК) является более медленный рост. Метастазирование в результате ангиоинвазии и гематогенного распространения обусловливает более агрессивное течение ФК и происходит преимущественно в легкие, костную ткань, головной мозг, мочевой пузырь и кожу. Поражение лимфоузлов при ФК встречается реже, чем при ПК (менее чем в 10% случаев).

Клиническая картина и ФК, и ПК на ранних этапах характеризуется отсутствием каких-либо симптомов. Однако со временем пациентов может беспокоить постоянный кашель, осиплость, затруднения при дыхании или глотании, чувство сдавливания в области трахеи и пищевода. На момент установления диагноза ФК у 10-15% пациентов уже имеются отдаленные метастазы в костях и легких, которые нередко расцениваются как легочные или остеоартикулярные симптомы (например, спонтанные переломы). Признаков гипертиреоза или гипотиреоза, как правило, не наблюдается. ФК преимущественно встречается у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, при этом женщины страдают этим недугом гораздо чаще. Прогноз относительно продолжительности жизни больных зависит от их возраста, у молодых пациентов прогноз более благоприятный, чем у лиц старше 45 лет.

Как известно, наиболее чувствительным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов остается их тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). В аспирационных образцах обнаруживают неоплазии фолликулярного типа, включающие различные формы доброкачественных узлов ЩЖ, ПК и фолликулярный вариант ПК (K. Pak, 2015). В дополнение к цитоморфологическим исследованиям, с целью улучшения дифференциальной диагностики ФК и незлокачественной аденомы, разрабатываются новые тесты, использующие современные биомолекулярные технологии. Так, для исследования белковых биомаркеров ФК была применена комбинация методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в фиксированных формалином парафинированных образцах ткани. Это дало возможность выявить 14 потенциальных биомаркеров, два из которых (SUCLG2 и ETFB) в значительной степени ассоциировались с результатами иммуногистохимического окрашивания. Обладая 75% чувствительностью и 80% специфичностью, они позволяли отличить ФК от фолликулярной аденомы (ФА) при помощи специфических расчетов, основанных на интенсивности окрашивания (X. Lai, 2017). Однако диагноз ФК может быть поставлен только при окончательном патогистологическом исследовании удаленного узла по признаку наличия транскапсулярной и/или васкулярной инвазии. Степень инвазивности определяется на основании гистологического исследования множественных срезов, а также с использованием гистохимических и иммуногистохимических методов, позволяющих четко выделять сосудистую стенку (Т.И. Богданова, 2000; С.И. Матящук, 2004; 2005).

Следует отметить, что в высокодифференцированных папиллярных и фолликулярных раковых опухолях обнаружено несколько специфических молекулярных мутаций, которые, по-видимому, связаны с более агрессивным поведением опухоли. Изучение дифференциального профиля экспрессии генов агрессивных и неагрессивных ФК позволило выявить 94 гена, отличающие ФК от ФА (включая *PBP* и *CKS2*), и 4 гена, которые различаются при агрессивных и неагрессивных ФК (*NID2, TM7SF2, TRIM2* и *GLTSCR2*) (M. Williams, 2011; M. Eszlinger, 2017).

Хирургическое вмешательство (тотальная или частичная тиреоидэктомия) является безальтернативным первичным методом лечения ВДРЩЖ. Тотальная тиреоидэктомия рекомендована в случаях выявления в ходе операции высокоинвазивных форм ВДРЩЖ или метастазирования. Гемитиреоидэктомия может быть применена при наличии монофокального ВДРЩЖ, диагностированного в процессе послеоперационной гистологии, при условии, что опухоль инкапсулирована, имеет небольшие размеры и подтвержден благоприятный гистологический тип (Guideline NCCN2016; B. Haugen, 2016; R. Carlson, 2014; F. Pacini, 2012; G. Francis, 2015; R. Paschke, 2017; P. Perros, 2014; R. Carlson, 2014).

После тиреоидэктомии у пациентов групп высокого, а иногда и среднего риска проводится терапия радиоактивными изотопами ^{131}I (в дозе 100-300 mCi) с целью удаления (абляции) остаточных (ремнантных) клеток карциномы и возможных микроскопических очагов опухоли. Эффективность радиойодной терапии определяется средней дозой облучения неопластических очагов, а также радиочувствительностью опухолевой ткани. Установлено, что радиочувствительность выше у более молодых пациентов с небольшими метастазами ВДРЩЖ и низким поглощением 18FDG (M. Schlumberger, 2007). Сегодня методом выбора для подготовки к проведению радиойодной абляции является введение рекомбинантного человеческого тиреотропина альфа (рчТТГ) на фоне продолжения терапии левотироксином (F. Pacini, 2013; D. Xu, 2016; R. Tuttle, 2010). Исследования показали, что терапия с использованием радиоактивного йода в комплексе с рчТТГ сопоставима по эффективности с методом отмены тиреоидных гормонов, однако лучше переносится пациентами, что отражается на показателях качества их жизни (П.П. Зиныч, 2016).

Отдаленные метастазы – наиболее частая причина смерти от РЩЖ. В исследовании D. Hirsch и соавт. (2017) из 138 пациентов с ВДРЩЖ (66,7% больных ПК и 13,8% – ФК) 55,1% имели удаленные метастазы (в легких – 85,6%, костной ткани – 39,9%, мозге – 5,8% и печени – 3,6%). После комбинированного лечения – тотальной тиреоидэктомии с последующей радиойодной терапией – в течение 8,2 года наблюдения зафиксировано излечение у 24,6%, улучшение/стабилизация процесса – у 31,6%, прогрессирование заболевания – у 43,4% пациентов. Улучшение показателей общей выживаемости и замедление прогрессирования заболевания ассоциировалось с более молодым возрастом, наличием метастазов только в легких и высокой радиойодной авидностью последних (D. Hirsch, 2017).

При подтвержденном диагнозе ВДРЩЖ прогноз с точки зрения 20-летней выживаемости составляет 96-98%, при наличии отдаленных метастазов последняя сокращается до 10 лет. Частота возникновения отдаленных метастазов при первичном диагнозе ФК колеблется от 1 до 9%, из них метастазы в костной ткани составляют всего 2-3% (E. Sampson, 2007). Вариант развития одиночных метастазов в позвоночнике, сопровождаемых компрессией спинного мозга, в мировой научной литературе рассматривается как чрезвычайно редкий (<10 случаев). Так, описаны 2 случая вертебрального метастатического процесса с иммунофенотипом, характерным для ФК ЩЖ у 39-летнего мужчины с литическим поражением поясничных позвонков и 35-летней женщины с поражениями грудных позвонков. Впоследствии у обоих пациентов выявлены одиночные узлы в области ЩЖ. После проведения местной лучевой терапии у больных отмечено значительное симптоматическое улучшение (N. Sharma, 2017). Опубликован также случай малоинвазивной ФК с агрессивным течением – вторичным поражением позвоночника с последующей компрессией спинного мозга, что, в свою очередь, спровоцировало прогрессирующую боль в спине (M. Alvarado, 2014). В литературе освещена редкая клиническая ситуация – метастазирование ФК в верхнюю конечность, что вызывало у пациента сильную боль и изначально было расценено как патологический перелом (D. Kim, 2012; W. Yang, 2017). Таким образом, при установлении причин хронического остеоартропатического болевого синдрома следует учитывать вероятность наличия метастатической карциномы ЩЖ.

Предпочтительными методами лечения метастазов являются: хирургическое удаление локорегионарного образования, терапия ^{131}I (при радиочувствительных формах), внешняя лучевая терапия, а также термическая абляция, супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов и системная терапия ингибиторами киназы (B. Haugen, 2016). Мультикиназные ингибиторы MAP-киназы способны угнетать пролиферацию клеток ВДРЩЖ, уменьшать метастазирование, а также регулировать механизмы, защищающие опухолевые клетки от апоптоза. Эффективность этих препаратов (сорафениб, ленватиниб и др.), одобренных для лечения как папиллярного, так и фолликулярного ВДРЩЖ, подтверждена целой серией плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых показана способность указанных лекарственных средств увеличивать безрецидивную выживаемость пациентов с ВДРЩЖ, рефрактерным к радиойодной терапии.

В целом качество и продолжительность жизни пациентов с ВДРЩЖ во многом зависят от своевременной его диагностики и проведения адекватного лечения. При несоблюдении этих условий либо может развиться неоперабельная опухоль ЩЖ, либо, из-за наличия отдаленных метастазов, возникает необходимость в проведении неоднократных хирургических вмешательств или сочетанных операций. Преимуществом последних является то, что они позволяют избавить пациента не только от двух и более заболеваний, но и устранить риск повторных операций и связанных с ними возможных осложнений (А.В. Федоров, 2011). Приведем один из таких клинических случаев.

Клинический случай

Больная Ш., 61 год, поступила в нейрохирургическое отделение госпиталя Государственной пограничной службы Украины с жалобами на ощущение удушья, затруднения при глотании грубой пищи, ограниченную подвижность головы, невозможность открыть рот больше чем на 1,5-2,0 см, периодическую осиплость голоса, отсутствие движений и чувствительности в правых конечностях, нарушение мочеиспускания (по типу задержки), головную боль, сердцебиение.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 25 лет, когда впервые был установлен диагноз «узловой зоб». Пациентка не обращалась в больницу по месту жительства, соответственно, лечение не проводилось. За последний год пациентка отметила ухудшение общего состояния, а также значительное увеличение размеров ЩЖ. За месяц до госпитализации больная обратилась за помощью к мануальному терапевту. После проведенных манипуляций состояние ухудшилось: постепенно исчезла чувствительность в верхних, а затем и в нижних конечностях.

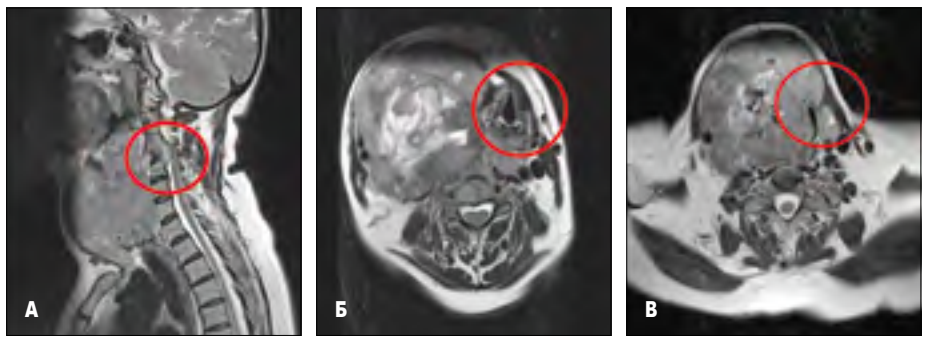


Рис. 1. МРТ головы и шейного отдела позвоночника пациентки Ш. до госпитализации (компрессия спинного мозга – А, гортани – Б, трахеи – В)

Рис. 2. Пациентка Ш. на догоспитальном этапе

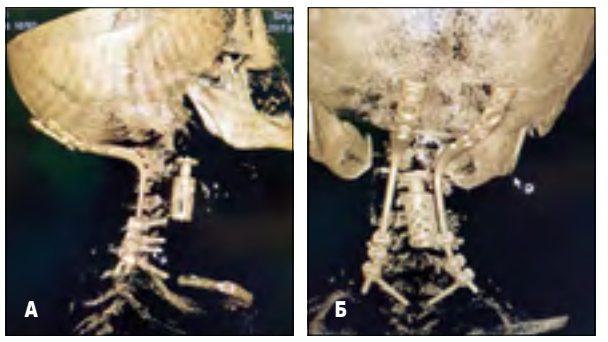


Рис. 7. Компьютерная томография головы и шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после установления пластин

Рис. 3. Первый этап операции – тиреоидэктомия

Рис. 4. Второй этап операции – корпорэктомия

Рис. 8. Пациентка Ш. на этапе реабилитации

Рис. 9. Пациенка Ш. после проведенной радиойодтерапии

За 7 дней до госпитализации подвижность и сила в конечностях с правой стороны стремительно начали снижаться, за сутки до госпитализации – исчезли. На фоне ухудшения неврологического состояния возникло нарушение мочеиспускания по типу острой задержки.

В медицинских профильных учреждениях по месту жительства больная была признана неоперабельной ввиду больших размеров образования ЩЖ и тяжести состояния. Пациентка самостоятельно обратилась в консультативную поликлинику ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Результаты обследований на догоспитальном этапе

Ультразвуковое исследование ЩЖ: ЩЖ представлена конгломератом образований размером от 26 до 64 мм. Образования различной эхогенности, неоднородны по эхоструктуре. Регионарные лимфоузлы не визуализируются. Измерить достоверные объемы железы не представляется возможным. Трахея значительно смещена влево.

ТАПБ узлов ЩЖ: узел правой доли – 64 мм, узел левой доли – 26 мм, фолликулярная неоплазия (BSRTC: IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи и органов грудной полости: МРТ-признаки объемного образования мягких тканей шеи справа с распространением в средостение и выраженным дислокационным синдромом. Очаговое метастатическое поражение легких вторичного генеза, лимфаденопатия в/грудных лимфатических узлов. Объемное образование 3-го ребра слева, правой лопатки (mts). МРТ-признаки патологического перелома тела позвонка С4 с замещением его дополнительным мягкотканным образованием. Очаговое поражение шейного отдела позвоночника (С3, С5) вторичного генеза (mts). Компрессия дурального мешка, вещества спинного мозга на уровне С4 (сагиттальный размер с/м канала на этом уровне 0,6 см; рис. 1А-В).

Объективный статус: общее состояние относительно удовлетворительное (рис. 2). Кожа и слизистые оболочки чистые, розовые, нормальной влажности. Частота сердечных сокращений – 80 уд./мин, артериальное давление 140/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений 18/мин. При аускультации дыхание чистое, везикулярное. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: сознание ясное, оценка по Шкале комы Глазго 15 баллов. Больная адекватная, ориентирована. Черепные нервы: OD=OS, фотореакция живая, подвижная, содружественная. Имеет место экзофтальм. SpHNy в обе стороны, мелкий, в крайних отведениях. Глотание, фонация не нарушены. Бульбарных расстройств, признаков поражения ствола головного мозга не выявлено. Сухожильно-периостальные рефлексы D>S по гемитипу. Ахиллов рефлекс отсутствует справа. Брюшные рефлексы вялые. Отмечается парапарез, до 2 баллов. Гипестезия по гемитипу правосторонняя. Мышечный тонус резко снижен по гемитипу справа. Нарушение функции тазовых органов по типу острой задержки мочи – мочеиспускание периодическое, каплями, при сильных сокращениях мышц, выделение незначительные. Мочевыведение с помощью мочевого катетера. Биохимические, гормональные и общий анализы крови, а также показатели мочи в пределах референтных значений.

Учитывая ухудшение общего состояния и неврологического статуса пациентки, было принято решение о проведении симультанной операции по жизненным показаниям. Впервые в Украине 26.06.2017 г. пациенту с ФК и отдаленными mts в шейном отделе позвоночника, выраженной компрессией спинного мозга была выполнена синхронная операция: тиреоидэктомия, корпорэктомия С3-С5, передний корпородез С3-С5.

Ход операции. Операция длилась 6 ч 55 мин, кровопотеря составила 2 л. Интубация выполнена назотрахельно вследствие невозможности провести таковую оротрахельно. Во время операции зафиксирован мультифокальный рост опухоли, высокая инвазивность опухоли в сосуды и окружающие ткани (рис. 3А, Б), метатромбы в магистральных сосудах. Учитывая наличие последних, *v. jugularis interna* с правой стороны была лигирована (рис. 3В).

Далее проведена корпорэктомия С3-С5 и передний корпородез С3-С5 (рис. 4) с установлением телескопического импланта (рис. 5).

Из-за большой кровопотери принято решение третий этап операции отложить до стабилизации состояния пациентки.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Симптомов гипопаратиреоза не выявлено, паратгормон после операции в пределах референтных значений. Симптоматика повреждения возвратных нервов отсутствовала. Пациентка экстубирована спустя 12 ч после окончания операции, мобилизирована в пределах отделения на 2-е сутки. Тогда же появились движения в кисти правой руки, на 4-е сутки наблюдалось восстановление двигательной активности в правом предплечье. На 6-е сутки больная смогла простоять 1 мин без посторонней помощи.

Патогистологическое заключение от 30.06.2017 г. – фолликулярный рак с тотальным поражением ЩЖ с множественной инвазией в сосуды. Метастазы ФК в позвонках с патологическим переломом.

07.07.2017 г. пациентке выполнен третий этап операции – окципитоспондилодез (затылочная кость – С6-С7-Th1; рис. 6, 7).

Заключительный диагноз: фолликулярный рак ЩЖ pT4mN0M1 (шейные позвонки С3-С5) со смещением срединных структур и распространением в средостение, выраженным компрессионным синдромом шеи, вторичное поражение 3-го ребра слева, правой лопатки, легких, лимфатических узлов средостения (mts). Позвоночно-спинномозговая травма: патологический перелом тела позвонка С4 с замещением его мягкотканным компонентом с резким сжатием спинного мозга. Правосторонний гемипарез, гемигипестезия, гемигипотония.

Пациентка выписана из нейрохирургического стационара на 22-е сутки после оперативного лечения в стабильном состоянии и с позитивной неврологической динамикой (рис. 8).

В поздний послеоперационный период больной проведен курс радиойодтерапии ^{131}I в дозе 7200 МБк. Состояние пациентки удовлетворительное, наблюдается полный регресс неврологической симптоматики (рис. 9). В качестве супрессивной заместительной терапии больная принимает L-тироксин Берлин Хеми в дозе 175 мкг/сут. Пациентка находится под динамическим наблюдением в поликлинике онкодиспансера по месту жительства и поликлинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Представленный клинический случай одновременно интересный и сложный в отношении выбора тактики лечения. С одной стороны – злокачественная опухоль больших размеров, множественные метастазы, с другой – тяжесть состояния пациентки, обусловленная вторичным поражением шейного отдела позвоночника с компрессией спинного мозга и выраженной неврологической симптоматикой. Высокий риск оперативного вмешательства привел к отказу от хирургического лечения и признанию пациентки неоперабельной в эндокринологических и нейрохирургических стационарах, куда больная Ш. поначалу обращалась. Однако правильно выбранная тактика хирургического лечения и профессионализм хирургов и анестезиологов обеспечили успешное проведение операции по удалению опухоли и метастазов с хорошим клиническим результатом.

Освещение и подробный анализ таких достаточно редких клинических примеров призваны помочь принять правильное решение в аналогичных ситуациях и выработать тактику лечебно-диагностических мероприятий для врачей специализированных стационаров.

Список литературы находится в редакции.

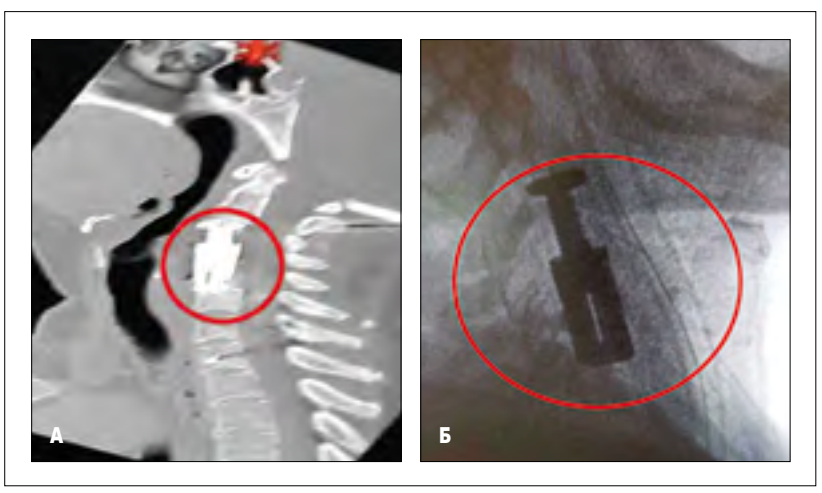


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после установления телескопического импланта

Рис. 6. Обзорная рентгенограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после окципитоспондилодеза

Персоналізований підхід в діагностиці для оптимізації лікування солідних пухлин

Сьогодні вважається, що в основі всіх онкологічних захворювань лежать зміни в одному або декількох генах. Уже відомі сотні різних мутацій генів, асоційованих із розвитком раку. Визначення тих мутацій, які несе в собі пухлина в кожному конкретному випадку, необхідне для призначення персоналізованого лікування і є ключовим елементом персоналізованої медицини. Новітнім методам молекулярної діагностики, що дозволяють реалізувати цей підхід, був присвячений науковий захід у м. Києві.

Завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов нагадав слова Гіппократа про те, що найсильніші хвороби потребують найсильнішого лікування, точно призначеного. Протягом 2500 років ми ігнорували цю рекомендацію: лікування онкологічних пацієнтів було емпіричним, заснованим на клінічному досвіді.

На рубежі XX і XXI століть, у 2000 р., на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) були представлені визначні на той час результати терапії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), а саме досягнення загальної виживаності 7 міс. Лікування на той час не було персоналізованим. Так, не проводилася стратифікація на чоловіків і жінок, не враховувався статус куріння, не було поділу НДРЛ на аденокарциному, плоско- та великоклітинний рак, і лікування всіх пацієнтів здійснювали за одною схемою. Навіть перші таргетні препарати спочатку призначали емпірично, тобто без урахування молекулярного профілю пухлини, що призводило до неочікуваних результатів. Приміром, у дослідженні INTACT 1 (2003) вивчали доцільність додавання інгібітора рецептора епідермального фактора росту (EGFR) гефітинібу до платиновмісної хіміотерапії, незалежно від статусу EGFR пухлини. За медіанами загальної виживаності й виживаності без прогресування групи гефітиніб + хіміотерапія та плацебо + хіміотерапія статистично не відрізнялися, проте у числовому вираженні ці показники були нижчими при лікуванні гефітинібом.

Протягом 2004-2018 р. завдяки вдосконаленню методів молекулярної діагностики були виявлені численні нові мутації, асоційовані зі злоякісними пухлинами, – розпочалась ера персоналізованої медицини. Цю медицину також називають індивідуалізованою, предиктивною, геномною, інтегральною, тераностичною («терапія + діагностика») або тейлорною («під замовника»). Персоналізований підхід в онкології ґрунтується на повному молекулярному профілюванні, тобто виявленні всіх драйверних мутацій у пухлині.

Якщо раніше для вставлення діагнозу було достатньо морфологічного та, у деяких випадках, імуногістологічного дослідження пухлинної тканини, то сьогодні пухлину необхідно вивчати на рівні геному, транскриптому, протеному, метаболому, ліпідому, епігеному, мікрогеному та рідинної біопсії. Сучасні молекулярні дослідження варіюють від дуже простих до надскладних. Прості дослідження, як-от флуоресцентна (FISH) або хромогенна (CISH) гібридизація *in situ*, розробляють для виявлення одного типу мутацій в одному або двох генах. Натомість складні дослідження, передусім секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS), здатні одночасно виявляти множинні генетичні зміни включно з точковими мутаціями, делеціями, інсерціями, злиттям або зміною кількості копій генів та інші структурні варіанти.

NGS – це одночасне зчитування (секвенування) мільярдів послідовностей коротких молекул ДНК. Повне секвенування геному людини в 2003 р. зайняло 13 років і коштувало 2,7 млрд доларів; сьогодні це дослідження за технологією NGS проводиться за 1 день. Крім високої швидкості виконання, важливими перевагами NGS є високі чутливість і специфічність, можливість мультиплексування, широкий спектр виявлених мутацій.

Перші NGS-дослідження використовували для вивчення за методом hot spots («гарячі точки») обмежених ділянок генів, у яких геномні зміни є більш вірогідними та асоціюються з раком. Недоліком такого дослідження є можливість ідентифікувати лише попередньо відомі мутації в невеликій кількості генів, а не всі типи геномних змін.

Цих обмежень позбавлене NGS-секвенування методом гібридного захоплення – комплексне геномне профілювання (comprehensive genomic sequencing), яке дозволяє паралельно досліджувати сотні генів і визначати всі мутації. Діагностична платформа FoundationOne, заснована на цьому методі, розроблена для виявлення клінічно значимих геномних змін у понад 300 відомих генах, залучених у канцерогенез. Крім того, визначаються інші біомаркери, зокрема загальна кількість мутацій у геномі пухлинної клітини (TMB) та мікросателітна нестабільність (MSI), а також раніше не відомі геномні зміни.

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

- пізні стадії злоякісних новоутворень, зокрема НДРЛ IV стадії;
- рідкісні пухлини;
- високоагресивні пухлини, стійкі до лікування;
- пухлини з невідомою первинною локалізацією;
- вичерпання можливостей стандартного лікування;
- обмежений об'єм матеріалу для дослідження.

Керівник науково-дослідної лабораторії експериментальної онкології та лабораторії молекулярно-генетичної діагностики Національного інституту раку (м. Київ), доктор біологічних наук Наталія Миколаївна Храновська зазначила, що у сучасному розумінні рак – це хвороба, яка виникає внаслідок накопичення множинних мутацій у геномі клітини. Ці мутації призводять до активації протоонкогенів і пригнічення генів-супресорів пухлинного росту. У 2000 р. Hanan та Weinberg визначили 6 основних біологічних ознак злоякісних новоутворень: автономність сигналів росту, ухиляння від гальмівних сигналів, пригнічення апоптозу, нелімітований потенціал реплікації, аномальний ангіогенез, здатність до інвазії та метастазування.

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

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

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

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

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

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

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

Дослідження FoundationOne – це комплексне геномне профілювання на основі технології NGS із гібридним захопленням, яке дозволяє ідентифікувати 4 класи геномних змін у понад 300 генах, залучених у ріст пухлини, із чутливістю та специфічністю >90%. Дослідження проводять на парафінізованих блоках тканини, результати можна отримати вже за 14 днів.

У дослідженні за участю 2 тис. пацієнтів було продемонстровано, що 69% можливих змін, ідентифікованих за допомогою FoundationOne, не виявляли шляхом NGS-дослідження hot spots. Крім геномних змін FoundationOne дозволяє оцінити TMB та MSI, які асоціюються з відповіддю на імунотерапію. При цьому всі зміни визначаються в одному зразку, що важливо у разі дефіциту пухлинної тканини.

Керівник онкологічної клініки Медичного центру ім. Едіт Вольфсон (м. Холон, Ізраїль), професор Ронен Бреннер зазначив, що протягом останніх років повне молекулярне профілювання пухлин широко вивчали при різних типах раку, і це дозволило створити новий напрям – персоналізовану медицину. Сьогодні молекулярне профілювання є стандартною практикою для більшості пацієнтів з пізніми стадіями і поступово витісняє історичну парадигму лікування – хіміотерапію (ХТ) – залежно від локалізації, гістології та стадії пухлини.

При багатьох пухлинах молекулярне профілювання вже є обов'язковим етапом встановлення діагнозу. Приміром, згідно з останніми рекомендаціями з ведення НДРЛ Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2019), залежно від гістологічного підтипу (плоскоклітина карцинома vs інші підтипи) за допомогою молекулярного дослідження у зразках пухлини необхідно визначати експресію PD-L1, наявність мутацій *EGFR*, змін *ALK, ROS1, BRAF, NTRK, HER2*. При цьому дослідження рекомендується проводити як компонент широкого молекулярного профілювання. Отримані результати можуть істотно впливати на вибір лікування та його ефективність.

В Ізраїлі проводиться дослідження за участю 102 пацієнтів із раком легені IV стадії, яким було виконано дослідження за технологією NGS із гібридним захопленням (FoundationOne). На момент включення середній вік хворих становив 63 роки, 45% пацієнтів ніколи не курили, 85% мали аденокарциному. Приблизно у половини пацієнтів дослідження за новітньою методикою проводили перед призначенням 1-ї лінії терапії, у решти – після неефективності попереднього лікування. Дослідження FoundationOne ідентифікував клінічно значимі геномні зміни у 50% пацієнтів, найчастіше у *EGFR* (18%), *RET* (9%), *ALK* (8%), *MET* (6%) та *ERBB2* (5%). У 19% пацієнтів були ідентифіковані зміни *EGFR/ALK*, які раніше не виявляли стандартними методами. На підставі отриманих результатів лікування було змінено у 43% пацієнтів. Загальна частота відповіді у цих хворих становила 65% (повна відповідь досягнута у 15%, часткова відповідь – у 50%). Імунотерапію призначили 33 хворим (у більшості – без драйверних мутацій, на які можна впливати наявними препаратами); частота контролю хвороби склала 33%, при цьому вірогідність досягнення контролю корелювала із TMB. Таким чином, дослідження за технологією NGS із гібридним захопленням вплинуло на рішення щодо лікування у майже половини хворих на рак легені і забезпечило загальну частоту відповіді 65%, що може реалізуватися у подовженні виживаності. Медіана загальної виживаності поки не досягнута, спостереження за пацієнтами триває.

Як зазначив **професор Фатіх Кьосе (кафедра медичної онкології Башкентського університету, м. Адана, Туреччина)**, ще 25 років тому лікування раку базувалося переважно на гістології локалізації та розмірах пухлини, достовірних біомаркерів практично не існувало. Варіантів лікування було приблизно на 250 менше, ніж сьогодні, і застосовували лише три основні методи терапії: хірургічне втручання, променеву терапію та ХТ.

Протягом останніх 60 років онкологія здобула низку визначних досягнень. Так, 1965 р. завдяки ХТ ми отримали можливість виліковувати ходжкінську лімфому, 1977 р. – рак яєчка пізніх стадій; 1991 р. з'явилися потужні протиблювотні препарати, які дозволяли контролювати тяжкі побічні ефекти ХТ; 2001 р. таргетна терапія кардинально змінила лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин, а 2006 р. була впроваджена вакцина для профілактики розвитку раку шийки матки. Але найбільшим досягненням слід вважати створення персоналізованої медицини – абсолютно нового підходу до діагностики й лікування злоякісних пухлин. Цей єдиний шлях до майбутнього удосконалення вже не зміниться і лише буде поглиблюватися у своїй біології.

Раніше арсенал методів для отримання інформації, яку можна використати для призначення лікування раку, обмежувався ІГХ-дослідженням (наприклад, оцінка експресії естрогенових рецепторів для призначення тамоксифену), ПЛР (визначення делеції в екзоні 19 *EGFR*, чутливої до ерлотинібу) та FISH (ідентифікація реаранжування Ros-1 як показання до призначення кризотонібу). З появою секвенування нового покоління з'явилася можливість визначати величезну кількість мутацій у пухлинних клітинах, хоча більшість з них все ще потребують інтерпретації.

Впровадження широкого молекулярного профілювання у клінічну практику засвідчило необхідність створення мультидисциплінарних комітетів з молекулярних досліджень пухлин (Molecular Tumor Board, MTB). До складу такого комітету входять генетик з експертизою в онкології, клінічний онколог, патолог, фармаколог та інші спеціалісти. MTB розглядає доцільність проведення молекулярного профілювання у конкретного пацієнта і залежно від результатів дослідження може рекомендувати призначення препарату із незареєстрованим показанням (off-label), стандартної (нетаргетної) терапії або участь у клінічному дослідженні. Проблемою, яку необхідно вирішувати, є відсутність стандартизації MTB у різних країнах щодо складу комітету, тривалості дискусії, методів дослідження та процесу інтерпретації.

У Башкентському університеті комітет з молекулярних досліджень пухлин був створений у квітні 2018 р. Пацієнтам зі складними формами раку спершу проводять локальне NGS-дослідження hot spots, потім за наявності показань – повне молекулярне профілювання (FoundationOne), після чого MTB розглядає отримані результати та визначає подальшу тактику ведення. Досвід роботи MTB у Туреччині свідчить про високу ефективність цього інноваційного методу діагностики, який дозволяє з високою точністю визначити відомі та невідомі геномні порушення у пухлині та у багатьох випадках призначити персоналізоване лікування.

Після представлення доповідей відбулася дискусія, під час якої спікери відповіли на запитання учасників семінару.

Кому ви у першу чергу рекомендуєте NGS-дослідження? На яких етапах лікування дослідження є найбільш доцільним?

Р. Бреннер:

– На початку ми застосували ці дослідження на пізніх етапах лікування, після того, як пацієнт вже отримав декілька ліній терапії. Сьогодні використовуємо NGS-дослідження зазвичай у пацієнтів з метастазами, як правило, коли більш доступні дослідження [які можна виконати локально] не надали потрібної інформації.

Ф. Кьосе:

– У кожному випадку рішення щодо NGS-дослідження слід приймати після обговорення з пацієнтом потенційних переваг, які він може отримати від результатів такого дослідження. Як онкогінеколог я використовую NGS зазвичай у пацієнток з раком яєчника або ендометрію, при раку шийки матки NGS-дослідження не проводиться. Крім того, це дослідження може бути корисним при раку сечового міхура через можливість застосування інгібіторів EGFR у 2-й лінії терапії.

О.О. Ковальов:

– На мою думку, молекулярне профілювання за технологією NGS не обмежується лише пацієнтами з пізніми стадіями хвороби та/або рецидивом, резистентністю до лікування або відсутністю терапевтичних опцій. Зокрема у випадках, коли важко отримати достатній об'єм тканини для дослідження (наприклад, у пацієнтів із раком легені), NGS-дослідження дозволяє обрати оптимальну тактику лікування і уникнути повторних біопсій. Крім того, цей метод є дуже перспективним в онкогематології (при злоякісних пухлинах крові застосовують дослідження FoundationOne Heme, поки що не доступний в Україні – прим. ред.) для визначення змін у мікрооточенні пухлини, підтвердження патологічної повної відповіді (pCR).

Як має діяти лікар, якщо після отримання результатів молекулярного профілювання пацієнту показані препарати, не зареєстровані в Україні або такі, які серед показань не містять потрібну нозологію?

Р. Бреннер:

– У таких випадках я звертаюсь до мультидисциплінарного етичного комітету (зазвичай локального), який всебічно розглядає наявну інформацію і приймає рішення, беручи відповідальність на себе. Придбання незареєстрованого препарату переважно не є проблемою, у цьому пацієнтові можуть допомогти лікарі або фармацевтична компанія. Якщо після 3 місяців лікування є позитивний результат, пацієнт може звернутися до державних органів охорони здоров'я за реімбурсацією на подальшу терапію.

Ф. Кьосе:

– Після консультації з юристом клініки ми подаємо запит у Міністерство охорони здоров'я. У разі позитивного рішення пацієнт підписує інформовану згоду, що убезпечує лікаря від судових позовів. При цьому лікування має здійснюватися за кошти пацієнта.

Чи входять генетики у мультидисциплінарну команду, яка приймає рішення щодо лікувально-діагностичного процесу пацієнтів із раком в Україні?

О.О. Ковальов:

– Мова йде не про [медичного] генетика, а радше про молекулярного патолога, який, безумовно, має входити до складу консиліумів. На жаль, ця спеціальність в Україні поки не зареєстрована.

Якщо повне молекулярне профілювання не виявило мутацій, на які можна діяти таргетними препаратами, якою є ваша тактика?

О.О. Ковальов:

– Такі пацієнти можуть отримувати хіміо- або імунотерапію. Зокрема при метастатичному НДРЛ атезолізумаб (на відміну від пембролізумабу) можна застосовувати незалежно від експресії PD-L1.

Підготувала ***Анастасія Шевченко***

FOUNDATIONONE® CDx

КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

FoundationOne CDx надає можливість вибору індивідуальної схеми лікування відповідно до молекулярного "портрету" пухлини[1-3]

1. FoundationOne®CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed November 2018);
2. FoundationOne®CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm (Accessed November 2018);
3. FoundationOne®CDx Technical Specifications 2018. Available at: www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech (Accessed November 2018).

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів у сфері охорони здоров'я.
Запит медичної інформації про продукти ТОВ "Рош Україна" Ви можете надіслати за електронною адресою: ukraine.medinfo@roche.com.

ТОВ "Рош Україна", 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного 33, тел. +380 44 354 30 40, факс +380 44 354 30 41, ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua.

FOUNDATION MEDICINE® | Roche

UA/OTHE/1911/0016