ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

Здоров'я України
Видавничий дім

№ 1 (52)
лютий 2018 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Подія

Тромбоз и гемостаз в онкологии

Читайте на сторінці 8

Профессор
Anna Falanga

Рак и тромбоз: мнение мирового эксперта

Читайте на сторінці 10

Академік НАН України
Василь Чехун

Нове в галузі онкологічних досліджень

Читайте на сторінці 18

Доктор медицинских наук, профессор
Алексей Ковалев

Школа онколога. Рак молочной железы: диагностика, стадирование, лечение

Читайте на сторінці 33

Кандидат медичних наук
Олег Васильєв

Сучасні концепції лікування хворих з раком ободової та прямої кишок IV стадії з метастазами у печінці

Читайте на сторінці 46

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

Roche

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

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

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

UA.TCN. 17.005

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

КІТРУДА®

ПОДВІЙНА БЛОКАДА ВЗАЄМОДІЇ З ЛІГАНДАМИ PD-L1 ТА PD-L2

Імунна відповідь в нормі:

Коли Т-клітини функціонують належним чином, активований Т-лімфоцит може атакувати пухлинну клітину [5,6]

Ухилення від імунної відповіді та деактивація Т-клітин:

Деякі пухлини можуть ухилятися від знищення імунною системою, завдяки шляху PD-1. Ліганди PD-L1 та PD-L2, що знаходяться на поверхні пухлинної клітини, зв'язуються з рецептором PD-1 та інактивують Т-лімфоцит [5,6]

Реактивація Т-клітин з Кітруда®:

Кітруда® зв'язується з рецептором PD-1 та блокує його взаємодію з лігандами PD-L1 та PD-L2, що допомагає відновити імунну відповідь. Кітруда® повертає Т-клітинам природню силу для імунної атаки на пухлинну клітину [4-6]

PD-L1 – ліганд програмованої смерті 1;
PD-L2 – ліганд програмованої смерті 2

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

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

Препарат Кітруда® показаний дорослим як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія 1-ї лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли ≥50% пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; 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. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під часлікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки пембролізумабу при застосуванні чотирьох варіантів дозування препарату (2 мг/кг 1 раз у 3 тижні, 200 мг 1 раз у 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні) проводили в клінічних дослідженнях за участю 2 993 пацієнтів із меланомою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10%) при введенні пембролізумабу були втома (24%), висип (19%), свербіж (17%), діарея (12%), нудота (11%) і артралгія (10%). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. **МСД не рекомендує застосовувати препарат в цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції до медичного застосування даного препарату.**

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

ONCO-1248001-0000

MSD
MSD Oncology

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М.Амосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс.: +38 (044) 393-74-81.
Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам на адресу:
medinfo@merck.com, або звертайтесь на http://medical-msd.com.
Авторські права © [2018] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

КІТРУДА®*

(пембролізумаб) 100 мг

НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ **КЛЮЧ до вищого рівня ВИЖИВАННЯ**[1-3]

- **Монотерапія** – нерезектабельної або метастатичної **меланоми**[4]
- **Монотерапія** – **першої лінії** метастатичного недрібноклітинного раку легенів **(НДРЛ)**, у разі, коли ≥50% пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR або ALK[4]
- **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 планову терапію при позитивних мутаціях EGFR або ALK[4]

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

Посилання: 1. Robert C, Schachter J, Long GV та інші дослідники для KEYNOTE-006. Пембролізумаб в порівнянні з іпілімумабом у пацієнтів з меланомою. N Eng J Med. 2015;372(26):2521-2532. **2.** Herbst RS, Baas P, Kim D-W, та інші. Пембролізумаб в порівнянні з доцетакселом для раніше лікованих, PD-L1-позитивних пацієнтів з метастатичним або локально прогресуючим недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-010). Lancet. 2016; 387(10027): 1540–1550. **3.** Martin Reck, Delvys Rodriguez-Abreu, Andrew G. Robinson та інші. Пембролізумаб в порівнянні з хіміотерапією у пацієнтів з PD-L1-позитивним недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-024). N Eng J Med.2016; 375 (19): 1823–1833. **4.** Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року. **5.** Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 експресія як предиктивний біомаркер в імунотерапії раку. Mol Cancer Ther. 2015; 14(4): 847–856. **6.** Rozali E.N., Hato S.V., Robinson B.W., та інші. Роль ліганду програмованої смерті 2 (PD-L2) в імунній супресії, що індукована пухлиною. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 656340. doi:10.1155/2012/656340. Epub 2012 Apr 29.

ПРОРИВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ[‡2]

ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ[5,6]

ІБРАНС
палбоцикліб

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

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

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

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

мРМЗ - метастатичний рак молочної залози
HR - рецептор гормону
HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2
‡мається на увазі лікування ER+/HER2- мРМЗ
*мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоциклiб) до рекомендацій NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій[1]
ВБП – виживаність без прогресії

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1; 2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf from 27.03.2017. **2.** The U.S. Food and Drug Administration News Release. Available at: https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm from 22.03.2017. **3.** Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-36. **4.** Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425–39. **5.** Наказ МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017. 6. Додаток 1 до Наказу МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017.

ІБРАНС (IBRANCE®) - 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу.

Коротка інструкція для медичного застосування. Покази до застосування. Ібранс показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози: в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі і перименопаузі, ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізингового гормону (ЛГРГ). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату Ібранс становить 1 капсула по 125 мг, що застосовується перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозолу. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузному періоді комбіновану терапію палбоциклібом і летрозолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу Ібрансу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта знудило або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/ відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози. Перше зниження дози 100 мг/добу, друге зниження дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування. До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) ≥1000/мм^3 і тромбоцитів ≥50000/мм^3. Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком . Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснуті або мають інші пошкодження. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій. **Побічна дія:** Найбільш поширені побічні реакції (≥20 %) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥2 %) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, анемія, підвищена втомлюваність та інфекції. Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 34,4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям не досліджувалися. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. **Особливості застосування:** Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів ароматази. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним вісцелярним захворюванням не досліджувались. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки Ібранс чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Палбоциклib метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоциклib є інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, індинавіром, итраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, телапревіром, телітроміцином та вориконазолом). Під час лікування препаратом Ібранс слід уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, ензалутамідом та звіробоєм продірявленим). На основі даних, отриманих у in vitro дослідженнях, очікується, що палбоциклib пригнічує активність транспортерів P-глікопротеїну (P-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-gp (наприклад з дигоксином, дабігатраном, колхіцином, правастатином) або BCRP (наприклад з розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Палбоциклib є високоселективним, оборотним інгібітором циклінзалежної кінази (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03, Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017, №123 від 24.01.2018.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50
www.pfizer.com

Pfizer Oncology

Ібранс (палбоциклib): успішний досвід застосування в Україні

Рак молочної залози (РМЗ), безумовно, є однією з актуальних проблем сучасної онкології. В Україні РМЗ посідає перше місце серед онкологічних захворювань у жінок. За даними Національного канцер-реєстру України за 2015-2016 рр., IV стадію хвороби діагностовано у 7,7% жінок, які вперше захворіли на РМЗ, і прогноз для них, як відомо, несприятливий. Про сучасні підходи, а також нові можливості лікування метастатичного РМЗ (мРМЗ) розповідає завідувач відділу хіміотерапії Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.

Я.В. Шпарик

? Які підходи до лікування естроген-рецептор-позитивного HER2-негативного (ER+/HER2-) мРМЗ наразі використовують в Україні?

– Гормонотерапія посідає одне з провідних місць у комплексному лікуванні РМЗ. Вона дає змогу знизити продукцію естрогенів і блокувати їх вплив на пухлинні клітини. Зараз в Україні у першій і другій лініях терапії використовують антиестрогени (тамоксифен) та інгібітори ароматази (летрозол, анастрозол, екземестан). Якщо якийсь із цих препаратів виявився неефективним, призначають фулвестрант. Інші гормональні засоби, такі як естрогени й андрогени, – це вже радше історія.

Ще одним важливим напрямом лікування жінок молодого віку з гормоночутливими пухлинами є припинення функції яєчників, що досягається або хірургічними, або медикаментозними методами за допомогою аналогів рилізинг-фактора лютеїнізуючого гормону (гозерелін, трипторелін). Таргетну терапію застосовують у разі резистентності до інгібіторів ароматази. Однією з опцій є введення екземестану й еверолімусу, але це досить токсичний метод, тому особливої популярності в рутинній практиці він не набув. Крім того, можливе використання хіміотерапії (ХТ) у поєднанні з таргетними препаратами чи без них.

? У яких випадках при лікуванні ER+/HER2- мРМЗ перевагу надають гормонотерапії, а в яких – ХТ?

– Перевагу надають гормонотерапії, якщо у пацієнтки є метастази у м'яких тканинах чи кістках, але немає метастазів у життєво важливих органах. У разі прогресування захворювання без істотних змін у легенях, печінці або інших органах пацієнткам також показана гормональна терапія.

Хіміотерапія є варіантом вибору у жінок з метастазуванням пухлинних клітин у життєво важливі органи. Водночас хвора повинна мати резерв сил і відносно задовільний загальний стан для того, щоб перенести терапію цитостатиками.

? Які терапевтичні опції на сьогодні здатні забезпечити максимальну ефективність терапії?

– До середини 2016 р. найвищою ефективністю характеризувалася терапія інгібіторами ароматази, зокрема летрозолом, анастрозолом, вони були препаратами першої лінії при РМЗ у пацієнток у період постменопаузи або в штучній менопаузі. Ефективність «чистої» гормонотерапії у паліативному режимі давала змогу досягти плато виживаності без прогресування (ВБП) на рівні 10-14 міс, тому вчені почали працювати над тим, як підсилити дію інгібіторів ароматази. Вже на той час досліджувалась роль таргетної терапії, але до 2015 р. жоден з цих лікарських засобів не показав переваги.

Близько 10 років тому було синтезовано препарат, який впливає на дуже цікаву мішень у клітинному циклі – циклінзалежну кіназу 4/6 (CDK4/6). Саме CDK4/6 є ключовим регулятором клітинного циклу, який ініціює клітинну прогресію від фази росту (G1) до фаз, пов'язаних із реплікацією ДНК (S); гіперактивація CDK4/6 призводить до втрати контролю над проліферацією. Активність цього ферменту часто зростає при РМЗ, що експресує рецептори естрогенів (ER+). Діючи на CDK4/6, можна зупини поділ клітини.

У групі інгібіторів активності CDK4/6 першим був синтезований палбоциклib. Ранні дослідження показали його перспективність, у зв'язку з чим було розпочато клінічне дослідження II фази PALOMA-1. Згідно з його результатами, летрозол у комбінації з палбоциклібом у першій лінії збільшили ВБП приблизно на 50% у пацієнток з ER+/HER2- мРМЗ. Якщо середня тривалість ВБП при монотерапії летрозолом становила 12,2 міс, то із застосуванням комбінованої терапії цей показник підвищився до 20,4 міс. У січні 2015 р. у журналі The Lancet були опубліковані перші результати цього дослідження. Варто відзначити, що серед авторів є принаймні 4 українських онкологи. У лютому 2015 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США за прискореною процедурою надало схвалення палбоциклібу в комбінації з летрозолом, це був фактично прорив у лікуванні гормоночутливого РМЗ. У 2017 р. FDA дещо видозмінило формулювання: відтепер у першій лінії терапії дозволено використовувати не тільки летрозол, а й будь-який з інгібіторів ароматази.

Для підтвердження результатів було розпочато дослідження III фази PALOMA-2, в якому взяли участь понад 600 хворих. Було показано, що палбоциклib з летрозолом значно збільшує час до прогресування порівняно з монотерапією летрозолом (24,8 проти 14,5 міс).

Історично жінок у період пре- і перименопаузи виключали з досліджень III фази з вивчення застосування гормонотерапії при задавненому РМЗ. Дотепер PALOMA-3 є першим і найбільшим реєстраційним дослідженням III фази з вивчення гормонорезистентності, 21% його учасниць становили пацієнтки у період пре-/перименопаузи. Це дослідження не лише показало ефективність гормонотерапії у жінок молодого віку, а й розширило показання до застосування фулвестранту (затверджено FDA). У групі комбінованої терапії медіана ВБП становила 9,2 міс, а в групі фулвестранту – 3,8 міс. Це насправді величезне досягнення, у 2016 р. FDA схвалило застосування цієї комбінації у другій лінії терапії гормоночутливого РМЖ.

Інгібітори ароматази в комбінації з палбоциклібом сьогодні входять у світові рекомендації з лікування гормоночутливого мРМЖ у пацієнток у період постменопаузи. Клінічно ця комбінація дозволяє сповільнити або запобігти виникненню резистентності до гормонотерапії у раніше не лікованих жінок, а також дає можливість подолати резистентність у другій лінії терапії.

? Який Ваш практичний досвід застосування палбоциклібу (Ібрансу)?

– Українські клініки брали участь у трьох основних дослідженнях ефективності палбоциклібу – PALOMA-1, 2 і 3. Загалом на базі Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру отримували лікування 22 пацієнтки. Після реєстрації препарату в Україні у нас лікуються 3 пацієнтки, дві з них отримують палбоциклib з фулвестрантом у другій лінії і одна – палбоциклib у комбінації з летрозолом у першій лінії. З власного досвіду можу сказати, що препарат добре переноситься хворими. Найчастіший побічний ефект, що впливає на хід лікування і потребує контролю, – це гематологічна токсичність. Варто відзначити, що нейтропенія, спричинена палбоциклібом, істотно відрізняється від нейтропенії, пов'язаної з ХТ: вона менш тривала і характеризується меншим ступенем тяжкості. У певної частини хворих є необхідність відтермінувати початок наступного курсу палбоциклібу на 1 тиждень, рідко коли кількість лейкоцитів і нейтрофілів за цей період не відновлюється до належного рівня. За нашими спостереженнями, гематологічна токсичність розвивається на початку лікування, а згодом показники нормалізуються до рівня, за якого терапію можна продовжувати.

? Наведіть кілька клінічних випадків, що яскраво демонструють Ваш позитивний досвід застосування Ібрансу.

– У 2002 р. до нас звернулася хвора Б. 1961 р.н. з діагнозом РМЗ, якій було призначено неоад'ювантну ХТ – 4 цикли CMF, у 2003 р. виконана секторальна резекція молочної залози. При подальшому дослідженні виявлено метастатичне ураження 8 з 12 лімфатичних вузлів. В ад'ювантному режимі пацієнтці проведено 3 цикли FAC. Через 10 років, у 2013 р., у неї збільшився шийний лімфатичний вузол, під час біопсії отримано такі результати імуногістохімії: ER – 80%, PR – 15%, HER2 – 0%.

Хвора перебуває в менопаузі з 2004 р. (після ХТ), ад'ювантну гормонотерапію не отримувала. За даними комп'ютерної томографії (КТ), яку було проведено у 2014 р., у хворої наявні метастази в легенях (дрібні), медіастинальних і парааортальних лімфатичних вузлах, кістках (численні). Вимірювані становили 30 мм.

З 28.01.2014 пацієнтка отримує летрозол у комбінації з палбоциклібом. У неї регулярно контролюють рівень лейкоцитів і нейтрофілів. Станом на 10.02.2014 рівень лейкоцитів був $2{,}0\times10^9$/л, а нейтрофілів – $0{,}9\times10^9$/л, у зв'язку з чим прийом палбоциклібу було призупинено. Згодом отримано такі дані: 25.02.2014: лейкоцити – $4{,}5\times10^9$/л, нейтрофіли – $2{,}4\times10^9$/л; 11.03.2014: лейкоцити – $2{,}0\times10^9$/л, нейтрофіли – $0{,}96\times10^9$/л.

Лише на 9-му циклі вперше ці показники підвищилися ($3{,}9\times10^9$/л та $2{,}0\times10^9$/л відповідно), відтоді рівень лейкоцитів залишається у межах $2{,}0\text{-}4{,}0\times10^9$/л, а нейтрофілів – $1{,}1\text{-}1{,}7\times10^9$/л, що дозволяє не модифікувати дозу та продовжувати терапію. Станом на 12.09.2017 хвора розпочала 48-й цикл, на контрольному КТ-дослідженні – повна регресія вимірюваних вогнищ, із невимірюваних залишилися лише кісткові.

Хворій З. 1981 р.н. у 2012 р. проведено мастектомію і виявлено метастази у 6 лімфатичних вузлах. Отримано такі результати імуногістохімічного дослідження: ER – 60%, PR – 30%, HER2 – 0%. У тому самому році пацієнтці виконали лапароскопічну аднексектомію і призначили 6 циклів ад'ювантної ХТ TAC у комбінації з колоніестимулювальним фактором, а також ад'ювантну променеву терапію. Хвора отримувала тамоксифен в ад'ювантному режимі до 17.01.2014. За результатами КТ-дослідження від 16.01.2014 виявлено метастази в бронхопульмональних лімфатичних вузлах і легенях (S3 і S6).

З 18.02.2014 хвора бере участь у клінічному дослідженні. На КТ від 31.07.2017 виявлено повну регресію вимірюваних вогнищ, легеневі становили 1-2 мм (активність не визначена), і 16.01.2018 пацієнтка розпочала 51-й цикл терапії палбоциклібом.

У хворої Х. 1956 р.н. у 2005 р. діагностовано рак правої молочної залози T1N0M0 – інфільтративну карциному, вірогідно – часточкову скірозного типу, у лімфатичних вузлах метастазів не виявлено. У 2009 р. діагностовано рак лівої молочної залози pT1pN1M0 – інфільтративна протокова карцинома, метастатичне ураження 1 з 4 лімфатичних вузлів, люмінальний тип А. Хворій проводили ад'ювантну ХТ та гормонотерапію.

За даними КТ органів грудної клітки та черевної порожнини від 28.02.2017, наявні ознаки метастатичного ураження обох легень і плеври з обох боків. Зафіксована лімфаденопатія середостіння, не виключено – метастатичної природи. Мутації генів *BRCA1/2* не виявлено. З 29.03.2017 пацієнтка отримує фулвестрант у комбінації з палбоциклібом.

Іншій хворій, Ц. 1954 р.н., у 2015 р. виконано мастектомію з приводу pT3pN1M0 і розпочато ад'ювантну ХТ (TAC) у протоколі з колоніестимулювальним фактором. Пацієнтка отримувала ад'ювантну терапію летрозолом з приводу РМЗ люмінального типу А. У квітні 2017 р. діагностовано рецидив пухлини у черевній порожнині (у тому числі по очеревині, асцит), повторне імуногістохімічне дослідження (під час лапароскопії) показало РМЗ люмінального типу А.

Із середини квітня 2017 р. пацієнтка отримує фулвестрант у комбінації з палбоциклібом, на КТ у хворої зареєстровано часткову регресію.

? Яка тактика правильна в разі виникнення побічних реакцій на комбіноване лікування з Ібрансом?

– На випадок виникнення гематологічної токсичності розроблена така тактика. До лікування та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та в разі клінічної потреби проводять загальний аналіз крові. При виникненні токсичності 1 або 2 ступеня лікування залишається без змін. У разі розвитку гематологічної токсичності 3 ступеня лікування призупиняють і через 1 тиждень проводять повторний загальний аналіз крові. Після відновлення показників крові зі ступенем токсичності ≤2 розпочинають наступний цикл, застосовуючи таку саму дозу. Слід розглянути можливість зниження дози в наступних циклах у разі тривалого (>1 тижня) відновлення після нейтропенії 3 ступеня або рецидивної нейтропенії 3 ступеня.

Якщо розвивається токсичність 3 ступеня з гарячкою чи інфекцією або токсичність 4 ступеня, лікування призупиняють до зменшення вираженості проявів токсичності хоча б до 2 ступеня, також необхідна модифікація дози палбоциклібу.

Ведення пацієнтів з проявами негематологічної токсичності здійснюють за схожими принципами. При 1 або 2 ступені токсичності лікування продовжують без змін. У разі розвитку побічних реакцій 3 ступеня лікування призупиняють до відновлення показників до рівня 1 ступеня (якщо ризик невисокий, то лікування можна продовжити і при 2 ступені токсичності) та відновлюють із модифікацією дози палбоциклібу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Катерина Марушко***

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

PP-IBR-UKR-0004

Пембролизумаб в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы

Рак мочевого пузыря – наиболее распространенное онкологическое заболевание мочевыделительной системы, занимающее второе место среди всех злокачественных опухолей мочеполовых органов после рака предстательной железы. Преобладающим гистологическим типом является уротелиальная (переходноклеточная) карцинома, на нее приходится 90% всех злокачественных новообразований мочевого пузыря. Гораздо реже уротелиальный рак берет свое начало в почечной лоханке, мочеточнике или уретре. Приблизительно у 25% пациентов на момент первичной диагностики уже имеется инвазия в мышечный слой, а у 4% присутствуют метастазы [1].

До внедрения современных схем химиотерапии (ХТ) медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой не превышала 6 мес. Системная ХТ позволяет достичь медианы ОВ 9-15 мес и на сегодняшний день является стандартным подходом к лечению неоперабельной местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы [2].

Стоит отметить, что ряд клинических и молекулярных характеристик коррелируют с выживаемостью пациентов. Прогностические маркеры имеют большое значение для интерпретации клинических исследований и выявления пациентов, проведение терапии у которых будет наиболее эффективно. Так, плохой функциональный статус и наличие висцеральных метастазов (печень, легкие, костная ткань) ассоциированы с плохой выживаемостью.

Стандартом первой линии терапии пациентов с метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря и мочевыводящих путей является ХТ на основе цисплатина, включающая режимы MVAC, GC, PGC. В рандомизированном исследовании режим MVAC продемонстрировал преимущество перед монотерапией цисплатином, показав значительное увеличение частоты общего ответа (39 против 12%), медианы выживаемости без прогрессирования (10 против 4 мес) и медианы ОВ (13 против 8 мес). В связи с этим режим MVAC был утвержден для использования в первой линии терапии. С целью улучшения терапевтических возможностей оценивалась также интенсификация дозы MVAC (ddMVAC каждые 2 недели) при поддержке гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. В ходе рандомизированного исследования III фазы сравнивались режимы MVAC и ddMVAC, при медиане наблюдения 7,3 года ОВ составила 13,2 и 24,6% соответственно. Кроме того, при интенсификации дозы отмечалось уменьшение токсичности лечения. Согласно руководству Национальной онкологической сети США (NCCN) 2018 г., обычный режим MVAC уже не рекомендован при данной патологии. Токсичность является серьезной проблемой для пациентов пожилого возраста и больных с наличием сопутствующей патологии. Сопроводительная терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором улучшает ситуацию, особенно в отношении миелосупрессии и мукозита.

Комбинация гемцитабина и цисплатина (GC) имеет схожую эффективность, но характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с MVAC. Добавление третьего агента (паклитаксела) к GC показало свое преимущество у пациентов с происхождением опухоли из мочевого пузыря, таким образом режим PGC является еще одним вариантом терапии пациентов с метастатическим уротелиальным раком [3].

Более половины больных не могут получать ХТ на основе цисплатина в связи с нарушением функции почек, плохим функциональным статусом или наличием других сопутствующих состояний, включая нарушение слуха, нейропатию и сердечную недостаточность. Альтернативным вариантом для таких пациентов является режим ХТ на основе карбоплатина, предпочтение отдается его сочетанию с гемцитабином. ОВ при этом составляет 9 мес, 21% пациентов прекращают лечение в связи с неприемлемой токсичностью.

Около 50% пациентов с распространенным уротелиальным раком не могут получать ХТ, что подчеркивает потребность в эффективных альтернативных вариантах первой линии терапии.

Исходя из результатов исследований, злокачественные новообразования с большим количеством соматических мутаций лучше отвечают на терапию ингибиторами контрольных точек. По данным «Атласа ракового генома», рак мочевого пузыря находится на третьем месте по количеству мутаций, следовательно, ингибиторы контрольных точек будут эффективны при этом виде онкологического заболевания [1].

Рецептор PD-1 является терапевтической мишенью при раке мочевого пузыря, в особенности у пациентов с рецидивом уротелиального рака на поздних стадиях. Рецептор PD-1 и его лиганды, PD-L1 и PD-L2, экспрессируются опухолевыми клетками, взаимодействие рецептора с его лигандами приводит к подавлению функции эффекторных Т-клеток и позволяет опухолевым клеткам уклоняться от иммунной системы.

Пембролизумаб – антитело, действие которого направленно на PD-1, – обладает выраженной противоопухолевой активностью в отношении нескольких типов опухолей, и при этом характеризуется благоприятным профилем безопасности. В ходе исследования I фазы KEYNOTE-012 у пациентов с PD-L1-положительным прогрессирующим уротелиальным раком был получен ответ на пембролизумаб в 26% случаев. В исследовании III фазы KEYNOTE-045 пембролизумаб улучшил ОВ по сравнению с ХТ (10 против 7 мес, p=0,0022) у пациентов с рецидивирующим прогрессирующим уротелиальным раком во второй линии терапии. Другие представители этой группы препаратов, такие как ниволумаб (ингибитор PD-1) и атезолизумаб (ингибитор PD-L1), также обладают активностью при распространенном уротелиальном раке.

В ходе исследования II фазы KEYNOTE-052 получены данные об эффективности пембролизумаба в первой линии терапии у пациентов с местнораспространенным и неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или уретры, которые не могут получать цисплатин по тем или иным причинам [4].

В исследование были включены больные ≥18 лет с гистологически или цитологически подтвержденным локально распространенным и неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала. Невозможность проведения ХТ на основе цисплатина определялась такими показателями: функциональный статус ECOG 2, клиренс креатинина 30-60 мл/мин, потеря слуха по данным аудиометрии 2 и более степени, периферическая нейропатия или сердечная недостаточность III степени. В исследовании приняли участие пациенты, которые ранее не получали системной ХТ или у которых наблюдалось прогрессирование заболевания через 12 мес после периоперационной ХТ на основе платины. Критериями также были возможность измерения опухоли (RECIST, версия 1.1), функциональный статус ECOG 0-2, приемлемые показатели крови (абсолютное количество нейтрофилов, тромбоциты и гемоглобин), функции почек (креатинин или клиренс креатинина) и печени (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), а также ожидаемая продолжительность жизни >3 мес.

В качестве первичной конечной точки был выбран объективный ответ (полный или частичный ответ согласно RECIST, версия 1.1, по оценке независимой централизованной радиологической проверки) у пациентов с экспрессией PD-L1. В ходе исследования протокол был изменен, что позволило включить в анализ пациентов независимо от их PD-L1-статуса. Вторичные конечные точки включали оценку ответа у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, а также ОВ, выживаемость без прогрессирования, безопасность и переносимость терапии.

В исследование было включено 374 пациента, из них 370 получили как минимум одну дозу пембролизумаба. На момент анализа данных (сентябрь 2016 г.) 63% пациентов прекратили лечение, а 37% все еще продолжали прием пембролизумаба, при этом медиана лечения составила 3 мес, а медиана наблюдения – 5 мес.

У 29% из 370 пациентов был получен объективный ответ, медиана времени до ответа на терапию составляла 2 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 2,0-2,1) (табл.) [5]. Контроль над заболеванием был достигнут у 47% пациентов. На момент промежуточного анализа медиана продолжительности ответа не была достигнута (95% ДИ, 12 мес – не достигнуто), ответ на терапию продолжался у 67% пациентов. По результатам исследования, 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 30%, а 6-месячная ОВ – 67% (95% ДИ 62-73) (рис.).

Экспрессия PD-L1 при уротелиальной карциноме коррелирует с результатами терапии пембролизумабом. Ее оценивали с помощью индекса CPS (Combined positive score – процент опухолевых клеток, макрофагов или лимфоцитов с экспрессией PD-L1). В зависимости от показателя CPS (экспрессии PD-L1) количество пациентов с низким (<1%), средним (1-10) и высоким (>10%) показателями составило 17, 52 и 30% соответственно. Объективный ответ у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 достиг 51%, при этом у 18% пациентов был получен полный ответ.

В ходе исследования было установлено, что пембролизумаб в первой линии терапии имеет противоопухолевую активность в отношении местнораспространенного, неоперабельного или метастатического уротелиального рака у пациентов, которым цисплатин не может быть назначен. При этом у 29% пациентов был достигнут полный или частичный ответ, а у 19% – стабилизация заболевания. Ответ на терапию не зависел от возраста, функционального статуса по шкале ECOG, локализации первичной опухоли и метастазов, наличия метастазов в печени и от причины, по которой пациент не может получать цисплатин, тем самым демонстрируя активность пембролизумаба у широкого круга пациентов.

Пембролизумаб имел приемлемый профиль безопасности: сообщалось о нескольких побочных эффектах 3 класса или выше, связанных с лечением, которые возникали более чем у одного пациента; только 5% пациентов прекратили лечение из-за возникновения побочных эффектов. Сообщалось о низкой частоте нежелательных явлений, связанных с лечением (10%). Наиболее распространенными побочными явлениями 3 степени и выше были усталость, повышение уровня щелочной фосфатазы, колит и мышечная слабость.

Таблица. **Объективный ответ опухоли на терапию пембролизумабом в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей (версия 1.1) при независимой централизованной проверке**

	Все пациенты (n=370)	Пациенты, включенные в исследование по крайней мере за 4 месяца до последней даты внесения данных (n=307)
Объективный ответ	108 (29%, 25-34)	83 (27%, 22-32)
Полный ответ	27 (7%, 5-10)	17 (6%, 3-9)
Частичный ответ	81 (22%, 8-27)	66 (21%, 17-27)
Стабилизация заболевания	67 (18%, 8-27)	57 (19%, 14-23)
Прогрессирование заболевания	155 (42%, 37-47)	130 (42%, 37-48)
Отсутствие какой-либо оценки*	31 (8%, 6-12)	28 (9%, 6-13)
Данные отсутствуют †	10 (3%, 1-5)	9 (3%, 1-6)

*Данные: n (%, 95% ДИ). Включены только пациенты с подтвержденным ответом. * У этих пациентов последующая визуализация не проводилась. † Пациентам без какой-либо оценки проводилась последующая визуализация, но изображения не были достаточного качества для определения ответа на терапию.*

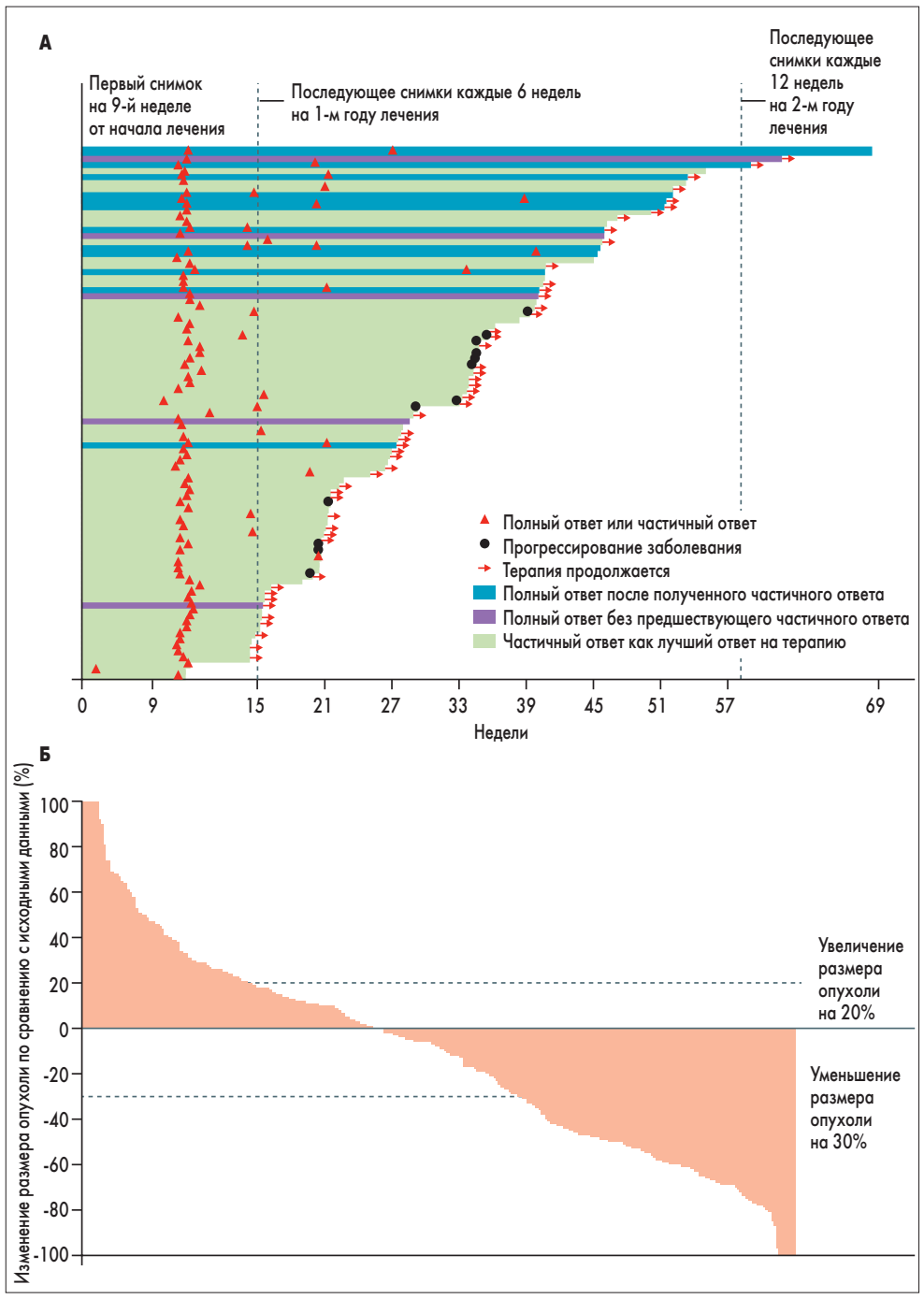


Рис. Ответ опухоли на пембролизумаб в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей (версия 1.1) при независимой централизованной проверке

(А) Лечение и продолжительность ответа у пациентов с частичным или полным ответом (n = 89).
(Б) Наилучшее изменение целевых очагов от исходного уровня в процентах (n = 331). Пациенты с измеряемым очагом: исходные данные и по меньшей мере одно последующее сканирование.

У небольшой доли пациентов (17%) возникали иммунно-опосредованные нежелательные явления, такие как гипотиреоидизм, колит, пневмония, надпочечниковая недостаточность, гепатит, диабетический кетоацидоз, диабет 1 типа и тиреоидит. Большинство из них купировались введением кортикостероидов и протекали без осложнений. Притом что в исследовании KEYNOTE-052 приняло участие большее количество пациентов пожилого возраста и с худшим функциональным статусом, чем в других исследованиях, посвященных пембролизумабу, профиль безопасности в исследовании согласуется с ранее полученными данными.

Несмотря на то что медиана наблюдения в текущем исследовании была достаточно короткой (9 мес), ответ на пембролизумаб, по всей видимости, является длительным, а препарат переносится лучше по сравнению с цитотоксической ХТ. Например, у 15% пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком и противопоказаниями к терапии цисплатином, получавших ХТ на основе карбоплатина (гемцитабин/карбоплатин или метотрексат/карбоплатин/винбластин), возникала выраженная токсичность, включая смертельные случаи. Схемы лечения на основе карбоплатина были особенно токсичны для пациентов с нарушением функции почек. Таким образом, пембролизумаб может быть применен независимо от функционального статуса почек, в том числе у тех пациентов, которые в противном случае будут получать наилучшую поддерживающую терапию. Этот вывод подтверждается и тем, что в исследовании KEYNOTE-052 приняло участие большое количество пациентов с нарушением функции почек (59%) и старше 80 лет (29%).

Результаты исследования II фазы IMvigor210 по изучению эффективности атезолизумаба у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком подтвердили целесообразность иммунотерапии у этой популяции пациентов. Однако были некоторые различия между исследованиями IMvigor210 и KEYNOTE-052. Пациенты в KEYNOTE-052 были немного старше (21 против 29% больных ≥80 лет) и имели худший соматический статус (висцеральное поражение – 66 против 85%, ECOG 2 – 27 против 41%). В исследовании KEYNOTE-052 приняло участие большее количество пациентов (374 против 123), что позволило повысить точность оценки объективного ответа и провести более обширную оценку безопасности.

Данные также свидетельствуют о том, что экспрессия PD-L1 служит ценным прогностическим маркером, пациенты с распространенным уротелиальным раком чаще отвечают на анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапию. Экспрессия PD-L1 по меньшей мере на 1% опухолевых или стромальных клеток была предпосылкой для участия пациентов в исследовании I фазы KEYNOTE-012. При последующем анализе с помощью иммуногистохимического теста PD-L1 22C3 pharmDx экспрессия PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках ассоциировалась с благоприятным ответом на терапию.

Анализ потенциальной значимости высокой экспрессии PD-L1 позволит определить пациентов, для которых терапия пембролизумабом будет наиболее эффективной. В KEYNOTE-052 дополнительно была изучена взаимосвязь экспрессии PD-L1 (комбинированная положительная оценка) и ответа на терапию. У пациентов с комбинированной положительной оценкой ≥10% ответ на терапию был выше, однако он наблюдался вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Требуется дальнейшее изучение экспрессии PD-L1 в качестве прогностического маркера. Кроме того, продолжается изучение потенциальных биомаркеров, включая подтипы экспрессии генов и мутационную нагрузку.

Отсутствие контрольной группы ограничивает сравнение пембролизумаба с альтернативными вариантами лечения, включая наилучшую поддерживающую терапию. Сравнение выживаемости также ограничено коротким периодом наблюдения в исследовании KEYNOTE-052.

Данные подтверждают эффективность пембролизумаба в первой линии терапии пациентов с местнораспространенным и неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, которым противопоказана терапия цисплатином. На момент анализа данных у 82% пациентов ответ на терапию продолжался ≥6 месяцев. Последующее наблюдение позволит лучше понять влияние пембролизумаба в первой линии на ОВ и длительность ответа. Благодаря противоопухолевой активности и благоприятному профилю безопасности пембролизумаб стал новым вариантом лечения пациентов, которые не могут получать терапию цисплатином и не являются подходящими кандидатами для ХТ в целом [4].

Химиотерапия в первой линии лечения пациентов с уротелиальным раком не всегда может быть проведена в связи с плохим функциональным статусом или наличием сопутствующей патологии. Поэтому актуальным является поиск альтернативных вариантов терапии. В исследовании KEYNOTE-052 пембролизумаб показал активность в отношении уротелиальной карциномы, благодаря чему в 2017 г. FDA США в ускоренном режиме одобрило пембролизумаб для больных местнораспространенным или метастатическим раком, которым не представляется возможным назначение цисплатинсодержащей ХТ. Согласно рекомендациям NCCN от 2018 г., пембролизумаб является одним из вариантов первой линии терапии пациентов с распространенной уротелиальной карциномой.

Литература

1. Bellmunt J. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract, 2017.
2. NCCN guidelines: bladder cancer version 1.2018.
3. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014.
4. Balar A.V. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study, 2018.
5. O'Donnell P.H. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). ASCO, 2017.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

НОВИНИ

Исследователи открыли один из ключевых механизмов метастазирования

Миграция клеток из первичной опухоли с образованием отдаленных очагов в организме может быть вызвана утечкой ДНК в опухолевых клетках, заявили ученые из Weill Cornell Medicine и Мемориального онкологического центра им. Слоуна. Происхождение метастазов остается одним из главных вопросов опухолевой биологии. Команда экспертов приблизилась к его решению, проследив сложную цепь событий, которая возникает в результате хромосомной неустойчивости – распространенной особенности раковых клеток, заключающейся в том, что каждый раз при их делении ДНК копируется неправильно. Используя модели рака молочной железы и легкого, исследователи обнаружили, что хромосомная нестабильность вызывает изменения в клетках, которые ведут к метастазированию.

Как отметил ведущий автор Samuel Bakhoum, хромосомная нестабильность может вызвать утечку ДНК из ядер злокачественных клеток, что приводит к хроническому воспалительному ответу внутри клеток, и клетки в свою очередь могут подавлять этот ответ, что позволяет им распространиться в отдаленные органы.

Предыдущие исследования связывали хромосомную нестабильность с образованием метастазов, хотя причина связи не была ясна. Исходная гипотеза заключалась в том, что хромосомная нестабильность генерирует много генетически различных опухолевых клеток и что дарвиновский процесс отбора способствует выживанию клеток, способных распространяться и формировать отдаленные опухоли. Вводя хромосомно нестабильные опухолевые клетки животным, ученые обнаружили, что новые опухоли распространяются и формируются гораздо чаще, чем при введении опухолевых клеток, в которых подавляется хромосомная нестабильность. Исследователи изучили активность генов в двух наборах опухолевых клеток и обнаружили, что при высокой хромосомной нестабильности наблюдалась ненормально повышенная активность, обусловленная более чем 1500 генами, в том числе участвующими в воспалительной реакции иммунной системы на вирусные инфекции. Раковые клетки при этом культивировались не в присутствии каких-либо иммунных клеток.

Недавние исследования показали, что хромосомы в нестабильных опухолевых клетках могут выходить из клеточного ядра, где они обычно находятся. Эти неправильно расположенные хромосомы инкапсулируют себя, образуя микронуклеи в цитозоле. Тем не менее микронуклеи имеют тенденцию к разрыву, высвобождая ДНК в цитозоль. Клетки интерпретируют эту ДНК как вирус, который обычно высвобождает свою ДНК в цитоплазме, когда впервые атакует клетку. Человеческие клетки эволюционировали для борьбы с подобным типом вирусной инфекции путем обнаружения цитозольной ДНК с использованием молекулярной машины cGAS-STING. После активации этот путь запускает противовоспалительную противовирусную программу.

S. Bakhoum и соавт. исследовали хромосомно нестабильные опухолевые клетки и обнаружили признаки хронической активации антивирусных белков cGAS-STING. Снижение уровней cGAS-STING уменьшало воспаление и предотвращало метастазирование опухолевых клеток. В обычной клетке антивирусная реакция, стимулированная утечкой ДНК из ядра, приводит к смерти клетки. Ученые выяснили, что опухолевые клетки успешно подавляют летальные элементы cGAS-STING-ответа. В то же время они используют другие элементы ответа, что позволяет им отсоединиться от первичной опухоли и мигрировать.

www.sciencedaily.com

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

Тромбоз и гемостаз в онкологии

28-29 сентября 2017 года в г. Киеве состоялась I Международная конференция, посвященная проблемам гемостаза и тромбоза в онкологии. В ее работе приняли участие ведущие украинские специалисты, а также гости из Италии, Греции и Испании. В ходе конференции рассматривались вопросы профилактики тромботических и геморрагических событий у пациентов онкологического профиля при проведении основного лечения.

Президиум конференции

Работу конференции открыл **заместитель директора Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин.** В приветственном слове он отметил, что кровотечение является одной из главных проблем современной хирургии, и это особенно ощутимо в онкологии. Как правило, в ходе операции у онкологических пациентов удаляется достаточно большой объем тканей, к тому же в большинстве случаев пациенты получают комплексное лечение, которое включает химио- и лучевую терапию, что в свою очередь приводит к увеличению риска возникновения кровотечений. Не менее остро стоит и проблема тромбоза в онкологии. Поиск решения этих вопросов должен заинтересовать широкий круг специалистов. Такого рода конференции – возможность получить самую новую информацию о состоянии проблем, а также найти пути их решения.

Член-корреспондент НАМН Украины, проректор по научно-педагогической работе, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии факультета интернатуры и последипломного обучения Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черний отметил, что врач в своей деятельности обязан балансировать между двумя очень сложными и серьезными состояниями – тромбозом и кровотечением. Клиническая модель «Онкология» выбрана неслучайно, поскольку она, пожалуй, самая сложная с точки зрения возникновения рецидива и связана с наибольшими рисками для пациента.

Доктор Luis Jara Palomares (Университетский госпиталь Virgen del Rocio, Севилья, Испания) посвятил свой доклад проблеме скрытого рака у пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ). По его словам, метаанализ исследований из базы данных EPDMA показал, что рак диагностируется у 5,2% пациентов после случая ВТЭ, при этом риск выявления в 7 раз выше у пациентов старше 50 лет. То есть скрытый рак выявляется у 1 из 20 пациентов с острой ВТЭ. Несмотря на то что расширенный скрининг позволяет выявить рак на ранних стадиях в большем количестве случаев, это не способствует улучшению результатов лечения данной группы пациентов (Nick van Es et al., 2017).

Шкала RIETE, в которой учитывается возраст, наличие хронических заболеваний легкого, анемия, уровень тромбоцитов, а также оперативное вмешательство или ВТЭ в анамнезе, имеет особое значение. У пациентов, набравших ≤2 баллов, онкологические заболевания были выявлены в 5,8% случаев, а у пациентов с количеством баллов >2 – в 12% случаев (95% доверительный интервал – ДИ – 0,61-0,66). Валидация шкалы RIETE относительно прогнозирования риска рака у пациентов с неспровоцированной ВТЭ показала высокое соотношение рисков – 3,16 (ДИ 95%), что дает основание использовать ее в ранней диагностике (L. Bertoletty et al., 2017).

О рисках, факторах развития и последствиях тромбоза, ассоциированного с онкологическими заболеваниями, рассказал **доктор Evangelos Dimakakos (Греция)**. Рак является хорошо известным и изученным фактором риска ВТЭ, и первым это отметил Труссо в далеком 1865 г. Именно ВТЭ занимает второе место среди причин смерти онкологических пациентов. При онкологических заболеваниях риск развития ВТЭ увеличивается в 7-28 раз, достигая максимума в первые 3-6 мес после постановки диагноза. Характерным является высокий риск рецидива ВТЭ: более чем у 20% пациентов повторный эпизод ВТЭ возникает в течение следующего года.

Развитие гиперкоагуляции связано как с основным заболеванием, так и с проводимой терапией. Докладчик отметил, что очень важным фактором является оперативное вмешательство: риск особенно высок в первые дни после операции. Не менее важна и химиотерапия, при которой риск ВТЭ увеличивается на 200%. Риск развития ВТЭ в амбулаторных условиях получения химиотерапии изучался в масштабном исследовании с участием 17 284 пациентов, по результатам которого ВТЭ возникала у >12,6% пациентов в течение 12 мес. Кроме того, развитие ВТЭ является независимым фактором риска смерти при проведении первых 4 циклов химиотерапии.

В. Черний, И. Лесной, A. Falanga, E. Dimakakos, L. Palomares

Пожилой возраст (>65 лет), женский пол, наличие сопутствующих заболеваний или патологии, ВТЭ в анамнезе существенно увеличивают риск ВТЭ. Факторы, связанные с самим заболеванием, такие как локализация и гистологический тип опухоли, стадия заболевания, время от начала постановки диагноза, также существенно влияют на свертывающую систему крови. Риск развития ВТЭ наиболее выражен при лимфопролиферативных опухолях, раке легкого, желудочно-кишечного тракта, а также при наличии отдаленных метастазов (J.W. Blom et al., 2005). Повышение уровня D-димера, тромбоцитоз, лейкоцитоз, низкий уровень гемоглобина показали свою значимость как маркеры гиперкоагуляции и активно используются для определения риска развития ВТЭ у онкологических пациентов (A.A. Khorana, 2011; M. Righini, 2008).

Говоря о возможностях скрининга гиперкоагуляции при раке, **директор Центра тромбоза и гемостаза, заведующая отделением иммуногематологии и трансфузионной медицины госпиталя Papa Giovanni XXIII Anna Falanga (г. Бергамо, Италия)** отметила, что основной проблемой первичной профилактики рака является отсутствие эффективных прогностических опухолевых маркеров. Открытым остается вопрос: могут ли маркеры гиперкоагуляции быть предикторами развития рака и определять прогноз заболевания?

Действительно, опухоль обладает способностью активировать систему гемостаза, что приводит к увеличению риска ВТЭ у онкологических больных. К тому же коагуляционные протеины (тканевой фактор, тромбин, активированный фактор X, фибриноген/фибрин) способствуют росту опухоли и прогрессированию заболевания. В ходе исследований было установлено, что генетические механизмы, которые приводят к неопластической трансформации (активация RAS и MET, а также инактивация p53/PTEN), непосредственно влияют на экспрессию генов, ответственных за поддержание гемостаза. Опухолевые клетки во внесосудистой среде и в сосудах при клеточной эмболии усиленно адсорбируют на своей поверхности фибриноген, который быстро переходит в фибрин; фибринная пленка способна защищать злокачественные клетки от иммунных противоопухолевых факторов организма.

Даже при отсутствии клинических проявлений пациенты находятся в состоянии субклинической гиперкоагуляции. Как уже неоднократно сообщалось, гиперкоагуляция связана с прогрессированием опухоли и плохим прогнозом при различных карциномах. С другой стороны, тромботическое событие может быть первым сигналом о наличии оккультной опухоли. Эти данные свидетельствуют о том, что пути коагуляции способны играть определенную роль в доклинической фазе рака. Стойкая субклиническая активация гемостатической системы у здорового человека может быть предиктором не только тромбоза, но и наличия оккультной опухоли.

Так, масштабное исследование HYPERCAN, проводимое в настоящее время группой ученых на территории Италии, включает в себя две тесно взаимосвязанные исследовательские программы. Одна из них посвящена оценке тромботических маркеров как инструмента прогнозирования риска рака среди здорового населения (доноры крови, программа 1А). Вторая призвана оценить, могут ли тромботические маркеры и/или развитие ВТЭ (или диссеминированной внутрисосудистой коагуляции) прогнозировать исходы при онкологических заболеваниях, т.е. влиять на общую и безрецидивную выживаемость у больных с различными типами солидных опухолей (рак молочной железы, легкого и желудочно-кишечного тракта – программа 2).

Промежуточные результаты исследования в программе 1А, как и предполагалось, подтвердили, что здоровый образ жизни снижает риск развития онкологических заболеваний. Согласно результатам, полученным в программе 2, эндогенный тромбиновый потенциал и D-димер являются ценными маркерами при прогнозировании ВТЭ у пациентов с метастатическим раком. Они могут помочь в выявлении субъектов высокого риска, а также оптимизировать первичную тромбопрофилактику у онкологических пациентов во время проведения химиотерапии.

Следующее выступление **Anna Falanga** было посвящено механизмам активации гиперкоагуляции при онкологических заболеваниях. Особое внимание докладчица уделила феномену нейтрофильных внеклеточных ловушек.

У здорового человека в ответ на инфекцию лейкоциты из собственной ДНК способны создавать нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые обычно захватывают и уничтожают патогены, посредством чего нейтрофилы осуществляют защитные функции. При опухолевом процессе создаются условия, которые предрасполагают к выделению нейтрофилами ловушек. Они захватывают циркулирующие опухолевые клетки, активируют их и увеличивают риск метастазирования.

Выделение цитокинов приводит к миграции нейтрофилов к опухоли, в свою очередь нейтрофилы воздействуют на внеклеточный матрикс, тем самым стимулируя рост и инвазию опухоли, а также поддерживают ангиогенез (Demers et al., 2013). Нейтрофильные внеклеточные ловушки могут защищать опухолевые клетки путем адгезии тромбоцитов. С другой стороны, адгезия большого количества нейтрофильных ловушек к поверхности сосуда образует своеобразную платформу для прикрепления тромбоцитов и активации тромбина, что может спровоцировать тромбоз.

Существует несколько потенциальных вариантов подавления нетоза у онкологических пациентов. Для этого, в частности, используются: дезоксирибонуклеаза I, разрушающая внеклеточные нити ДНК; специфичные ингибиторы PAD4, направленные на белок, активирующий нетоз; а также гепарин, дестабилизирующий нейтрофильные внеклеточные ловушки путем выделения гистонов. Таким образом, нетоз позволяет объяснить высокий риск тромбоза у онкологических пациентов и в перспективе может быть изучен в качестве новой терапевтической цели.

В ходе конференции с докладом «Тромбопрофилактика у госпитализированных больных: сравнение рекомендаций» выступила **заведующая Научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов НИР, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Крячок.** Она подчеркнула актуальность этой проблемы, поскольку ВТЭ является второй по частоте причиной смерти госпитализированных больных со злокачественным новообразованием.

Ретроспективное исследование с участием 66 106 пациентов со злокачественными новообразованиями и нейтропенией показало, что ВТЭ увеличивает риск смерти у госпитализированных больных с метастатическим и неметастатическим заболеванием (p<0001). В ходе исследования были также выделены основные факторы риска, которые включали возраст >55 лет, локализацию опухоли и сопутствующие заболевания (Alok et al., 2006).

Профилактика ВТЭ подразделяется на медикаментозную и немедикаментозную. Немедикаментозная включает установку кава-фильтра, эластическое бинтование, пневматическую компрессию. Фармакологическая профилактика осуществляется путем назначения оральных антикоагулянтов, низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ). Профилактика в составе комплексной терапии пациентов во время прохождения ими основного медикаментозного лечения существенно снижает риск тромбообразования (A.T. Cohen et al., 2006).

Общим для рекомендаций ESMO, NCCN, ASCO, BSH является то, что всем госпитализированным больным, получающим медикаментозное лечение по поводу злокачественного новообразования, показана профилактика ВТЭ с использованием НМГ или НФГ. Данная рекомендация имеет наивысшую степень доказательности. Некоторые рекомендации содержат особые указания в отношении профилактики: к примеру, в рекомендациях ASCO говорится, что нет достоверных данных о целесообразности тромбопрофилактики у пациентов, госпитализированных для проведения малоинвазивных процедур, короткого курса химиотерапии, трансплантации стволовых клеток костного мозга или периферической крови. Согласно рекомендациям NCCN, пациентам без факторов риска тромбоза, получающим лечение по поводу множественной миеломы талидомидом, леналидомидом и помалидомидом, показан аспирин, а пациентам с факторами риска ВТЭ – антикоагулянты.

Результаты исследования RISTOS показали, что у пациентов хирургического профиля риск развития ВТЭ наиболее высок в первые дни после операции, второй пик приходится на 3-ю неделю (Agnelli et al., 2006). На основании этого исследования были разработаны рекомендации относительно длительности проведения тромбопрофилактики.

Согласно рекомендациям ESMO, профилактика НМГ/НФГ у пациентов хирургического профиля при больших операциях не вызывает сомнения. При операциях на органах грудной, брюшной полости и малого таза длительностью >30 мин НМГ вводятся >10 дней, а по рекомендациям ACCP – 4 недели. Отдельным пунктом рекомендации BSH обращают внимание на тромбоцитопению, у пациентов с уровнем тромбоцитов <50×10^9/л должно быть рассмотрено назначение тромбопрофилактики, поскольку это состояние является относительным противопоказанием.

Рискам развития повторной ВТЭ посвятил доклад **профессор Владимир Ильич Черний.** Как известно, онкологические пациенты с высоким риском ВТЭ получают НМГ в течение 3-6 мес, тем не менее риск рецидива на фоне проведения антикоагулянтной терапии достигает 10%. Современные подходы к оценке риска развития повторной ВТЭ учитывают клинические факторы и различные лабораторные маркеры тромбофилии, также австрийскими учеными была предложена модель оценки риска рецидива ВТЭ – Венская предсказательная модель (Vienna Prediction Model). Эта модель учитывает пол пациента, локализацию первичного тромбоза, а также уровень D-димера и позволяет прогнозировать риск рецидива через 12 и 60 мес (S. Eichinger, 2010). В случае рецидива ВТЭ может быть применена одна из трех тактик:

1) переход на НМГ пациентов, получающих антагонисты витамина К;

2) увеличение дозы НМГ, если пациент уже получает препарат этой группы;

3) имплантация кава-фильтра, решение о необходимости которой должно приниматься в индивидуальном порядке (M. Nicoke et al., 2014; M. Verso et al., 2014).

Говоря о профилактике тромбоэмболии легочной артерии в эндоскопической хирургии и гинекологии, **профессор кафедры акушерства и гинекологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Руслан Афанасьевич Ткаченко** отметил, что тромбопрофилактику у пациентов, которые подвергаются лапароскопическим вмешательствам, следует проводить, используя руководство Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2012) и оценочную шкалу Caprini (шкала оценки риска ВТЭ у больных хирургического профиля). Данная шкала учитывает факторы, связанные с самим пациентом, оперативным вмешательством или основным заболеванием, а также кумуляцию факторов риска. Пациентам, набравшим 1-2 балла по шкале, проводится механическая профилактика и ранняя активизация, у пациентов, набравших 3 балла, профилактика включает применение НМГ или НФГ, а также механическую профилактику и раннюю активизацию пациента.

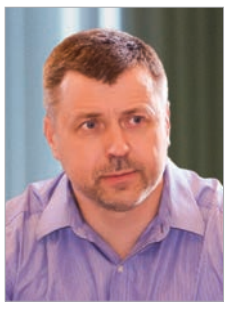
Режим начала тромбопрофилактики остается предметом дискуссии. Оптимальным вариантом является ее проведение до и через 12 ч после операции. Хорошо себя зарекомендовал и другой режим, который включает проведение профилактики ВТЭ периоперационно и через 6-8 ч после операции. В то же время метаанализ не представил убедительных доказательств, что начало профилактики перед операцией ассоциируется с более низкой частотой ВТЭ, чем ее проведение после оперативного вмешательства. Периоперацонные режимы понижают риск тромбоза, но увеличивают частоту негативных побочных эффектов в основном за счет больших послеоперационных кровотечений.

Согласно результатам рандомизированного исследования, длительное применение фармакопрофилактики (4 недели) безопасно и снижает риск ВТЭ по сравнению с 1-недельным режимом использования НМГ (M.C. Vedovati et al., 2014). Поэтому для онкологических пациентов рекомендована более длительная профилактика (4 недели) после выписки из стационара.

Профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Алексей Николаевич Нестеренко отметил, что патогенетически обоснованный комплекс мероприятий по профилактике и лечению нарушений коагуляционного статуса, адекватный выбор режима и объема инфузионной, а также трансфузионной терапии имеют принципиально важное значение для повышения уровня периоперационной безопасности пациентов онкохирургического профиля и предупреждения угрожающих жизни осложнений.

Следует шире использовать персонифицированный подход к тактике тромбопрофилактики и контроля гемостаза у онкологических пациентов, которым предстоят высокотравматичные операции, в том числе обширная резекция печени. Такой подход предполагает проведение адекватной периоперационной мультимодальной анестезии и аналгезии, предоперационной нормоволемической гемоделюции, выбор оптимального антикоагулянта, заготовку аутологической крови и плазмы с последующей интраоперационной трансфузией.

Участники конференции



Выступая с докладом «Антикоагулянты и рак: увеличивается ли общая выживаемость?», **заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии НИР, доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной** отметил, что на 8-й конференции «Тромбоз и гемостаз при онкологических заболеваниях» (2016 г.) целая секция была посвящена вопросам общей выживаемости у онкологических больных при использовании антикоагулянтов. Окончательный ответ так и не был получен ввиду гетерогенности данных в этих исследованиях: разные типы рака имеют разную чувствительность к антикоагулянтам, время введения и дозирование различались, сообщалось также о том, что противоопухолевый эффект антикоагуляции срабатывает только у больных без метастазов.

Остаются открытыми вопросы, на какой фактор должна быть направлена антикоагулянтная терапия при условии, что она окажет противоопухолевый эффект, и являются ли Ха-фактор и тромбин правильной целью.

Опухоль секретирует тканевой фактор, который влияет на экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимальной передачи, а также индуцирует метастазирование. Факторы V и VIII и свободный тканевой фактор способствуют увеличению выработки тромбина, при раке яичника обнаружена повышенная экспрессия фактора V в сочетании с повышенной экспрессией тканевого фактора. Подобные изменения могут объяснять высокую частоту развития венозной тромбоэмболии у этих больных. При раке грудной железы торможение свертывания крови, направленное на Ха-фактор или тромбин, может оказывать только частичный эффект, а на уровне тканевого фактора его эффективность повышается: прямые пероральные антикоагулянты умеренно тормозят рост первичной опухоли (L.A. Norris et al.,2016).

Обсуждение продолжалось и в кулуарах

Таким образом, НМГ усиливают действие противоопухолевой терапии, которое не зависит от их антикоагулянтного эффекта. Лечение с использованием НМГ значительно тормозит рост опухоли за счет индуцирования апоптоза опухолевых клеток (Carmazzi et al., 2012) и увеличивает их чувствительность к химиотерапии, подавляя резистентность к препаратам (Pan et al., 2015).

Дальтепарин в ряде исследований показал способность тормозить ангиогенез опухоли карциномы легких Льюиса *in vitro* за счет подавления продукции VEGF (Takahashi et al., 2005). Бемипарин тормозит образование микротрубочек в микрососудистом эндотелии и подавляет эндотелиальную клеточную пролиферацию (Vgnoli et al., 2011). НМГ усиливают барьерную функцию эндотелия. Выявлены эндотелиально-протекторные свойства НМГ тинзапарина в субтерапевтических дозах. Введение в эндотелиальный слой НМГ значительно замедляет развитие опухоли (B. Kevane, 2017).

Механизмы противоопухолевой активности, предположительно, могут заключаться в повышении чувствительности клеток к противоопухолевой терапии, ингибировании ангиогенеза, ингибировании роста клеток и метастазирования, предотвращении адгезии, инвазии и миграции опухолевых клеток. Рандомизированное исследование ABEL продемонстрировало увеличение выживаемости при добавлении НМГ к основному лечению в адъювантом режиме (Lecumberri et al., 2013) при мелкоклеточном раке легкого, что позволило расставить необходимые акценты и ответить на некоторые спорные вопросы.

В заключение следует подчеркнуть важность проведения такого рода конференций. Подобные мероприятия позволяют получить новейшую информацию, узнать о мировых тенденциях профилактики тромбозов и кровотечений в онкологии. Конференция отличалась высоким организационным уровнем, оживленные дискуссии подтверждают актуальность обсуждаемых вопросов.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Рак и тромбоз: мнение мирового эксперта

I Международная конференция, посвященная проблемам гемостаза и тромбоза в онкологии, позволила нам пообщаться с одним из мировых экспертов в области изучения тромбозов и их связи с онкологическими заболеваниями. Профессор Anna Falanga, директор Центра тромбоза и гемостаза, заведующая отделением иммуногематологии и трансфузионной медицины госпиталя Papa Giovanni XXIII (г. Бергамо, Италия), является членом совета экспертов Международного общества тромбозов и гемостаза (ISTH) и сопредседателем международных конференций, посвященных проблемам тромбоза и гемостаза у пациентов с раком (ICTHIC).

? Когда мы говорим о тромбозе, на что бы Вы хотели в первую очередь обратить внимание украинских врачей?

– Прежде всего я всегда акцентирую внимание на том, что тромбопрофилактика невероятно важна, поскольку тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) лидирует среди причин госпитальной смертности. Таким образом, мы должны рассматривать тромбопрофилактику как предотвращение случаев смерти. Это первое, что следует учитывать врачу: в стационаре, по сравнению с амбулаторными условиями, частота тромбозов возрастает. Это, как правило, связано с иммобилизацией пациента и коморбидностью. Очень важно, чтобы клиницисты постоянно удерживали в фокусе внимания возможность возникновения ТЭЛА или тромбоза глубоких вен. Это касается как онкологических пациентов, так и больных любого профиля, проходящих лечение в стационаре.

Если же мы говорим об онкологических пациентах, то повышенный риск тромбоэмболии непосредственно связан с наличием рака. Злокачественный рост сопровождается развитием комплексной коагулопатии, которая характеризуется активизацией механизмов свертывания крови. Такая коагулопатия наблюдается в разной степени у разных пациентов, ее выраженность и особенности течения различаются при разных типах опухолей. Патогенез изменений в системе гемостаза при раке зависит от многих факторов, но особо важную роль играет способность опухолевой ткани напрямую взаимодействовать с системой гемостаза, активируя ее.

Также важно принимать во внимание результаты международных исследований, которые демонстрируют, что тромбоэмболия является недооцененной проблемой во всем мире. Это меньше касается сотрудников хирургических отделений, у которых представление о проблеме глубже, чем у врачей других специальностей. Тем не менее отношение к этой проблеме должно быть пересмотрено во всем мире. Необходимо широко внедрять инструменты оценки риска для всех ситуаций, которые могут сопровождаться повышенной вероятностью возникновения тромбоэмболии. Быстрое принятие решений может достигаться использованием специальных чек-листов, содержащих четкие критерии оценки: врач заполняет такие листы для всех пациентов, поступающих в стационар, и по итогу может делать вывод о существовании риска.

? Когда необходимо начинать тромбопрофилактику и когда ее заканчивать, если речь идет о пациенте высокого риска, например, об онкологическом больном?

– Как уже было сказано, рак является важным фактором риска, и поэтому тромбопрофилактику большинству онкологических пациентов назначают с первых дней госпитализации. В то же время тромбопрофилактика у таких пациентов должна рассматриваться в контексте специфических эффектов комплексной противоопухолевой терапии – существуют виды лечения и индивидуальные факторы риска, при которых к назначению тромбопрофилактики следует подходить с большой осторожностью. Важно учитывать риски кровотечения, которые часто возникают во время химиотерапии, при онкогематологических заболеваниях, после трансплантации и т.д. Таким образом, принятие решения не всегда является простой задачей и требует одновременной оценки целого ряда факторов. В целом мы можем говорить о необходимости назначения тромбопрофилактики госпитализированным пациентам, находящимся в состоянии иммобилизации, страдающим ожирением, имеющим другие факторы риска – и только в том случае, если у них не повышен риск кровотечений. Тромбопрофилактика должна продолжаться весь период, пока пациент находится в госпитале. Ее проводят после онкологических операций. При полном переходе пациента на амбулаторный режим тромбопрофилактика прекращается, либо изменяется ее схема. Как бы там ни было, каждый случай должен оцениваться индивидуально, но необходимость тромбопрофилактики всегда должна быть рассмотрена и тщательно оценена для каждого пациента. В целом для амбулаторных больных рутинная тромбопрофилактика не рассматривается, за исключением тех случаев, когда присутствуют серьезные факторы риска.

? Как развиваются современные подходы к тромбопрофилактике?

– Хотелось бы отметить, что хотя в мире проводятся исследования, посвященные поиску новых препаратов для тромбопрофилактики у онкологических больных, но и для широко известных и применяющихся сегодня препаратов до сих пор существует ограниченное количество научных данных. Таким образом, продолжается как поиск новых препаратов, так и активное исследование возможностей и режимов применения уже существующих лекарственных средств. В рамках крупных исследований, посвященных этой проблеме, для онкологических больных доступны лишь результаты анализа отдельных подгрупп. При изучении эффективности новых лекарственных средств для профилактики тромбозов у онкологических пациентов важным референтным лекарственным средством является низкомолекулярный гепарин. Также исследуются возможности добавления в конкретных клинических ситуациях дополнительных препаратов к стандартной тромбопрофилактике.

Считаю необходимым подчеркнуть, что тромбопрофилактика должна быть доступной и рассматриваться как важная часть современной медицины. Развитие этого подхода следует начинать с обучения и повышения квалификации специалистов. Важно, чтобы врачи своевременно овладевали навыками принятия решений и правильного отбора пациентов для тромбопрофилактики, умели адекватно оценивать риск кровотечений.

Оглядываясь в прошлое, мы можем говорить о том, что долгое время исследования по изучению связи тромбоза и рака активно проводились в лабораториях, но не оказывали особого влияния на клиническую практику. В настоящее время ситуация изменилась, но проблема все еще остается недооцененной, а от этого зависят жизни людей.

? Украинские специалисты сегодня имеют возможность пользоваться зарубежными руководствами без их адаптации. Если говорить об онкологических пациентах, какие руководства по тромбопрофилактике предпочтительнее использовать?

– Поскольку речь идет об онкологических больных, можно ориентироваться на руководства Американского общества клинических онкологов или Национальной онкологической сети США, а также Европейского общества медицинских онкологов. Можно использовать и рекомендации Международного общества тромбозов и гемостаза. Отмечу, что сегодня не существует значительных различий между ними, разные руководства очень похожи.

? Каковы ваши впечатления от конференции?

– Это мой первый визит в Киев. Я приятно удивлена научным уровнем конференции и активностью присутствующих коллег, интересными дискуссиями, неформальным общением. Убеждена, что специалистам европейских стран очень важно максимально расширять сотрудничество: только так можно обеспечить дальнейший прогресс. Конечно, в Европе это сделать сложнее, чем в США, поскольку между странами существуют языковые барьеры, различия в организации систем здравоохранения и доступности лекарственных средств; существенно различаются и уровни материального обеспечения. Но все это лишь повышает важность активного сотрудничества, быстрого и полноценного обмена опытом.

Подготовила ***Катерина Котенко***

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України
В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
+ Спеціальний випуск «Сучасна онкологія»*
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Катерина Марушко**

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

Контактні телефони:
Редакція . . . . . .(044) 521-86-98, 521-86-86
Відділ маркетингу . . . . . (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження . . (044) 364-40-28
Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

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

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

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

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

*Спеціальні випуски та додатки можуть розповсюджуватись окремо від газети.

ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рак нирки
Практичні настанови
Національної онкологічної мережі США (NCCN), 2017 27-29

ОНКОЛОГІЯ

Ібранс (палбоцикліб): успішний досвід застосування в Україні
Я.В. Шпарик 5

Пембролизумаб в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы 6-7

Исследователи открыли один из ключевых механизмов метастазирования 7

Тромбоз и гемостаз в онкологии
С.И. Коровин, В.И. Черний, L.J. Palomares и др. 8-9

Рак и тромбоз: мнение мирового эксперта
A. Falanga 10

ESMO: У пациентов с распространенным раком легкого комбинированная терапия первой линии улучшает выживаемость без прогрессирования 11

Увеличение общей выживаемости у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой на фоне терапии кабозантинибом 11

Тецентрик® (атезолізумаб) та Авастин® (бевацизумаб) змінюють парадигму лікування нерезектабельного раку легені 12-13

Найбільші досягнення онкології у 2017 році
Я.В. Шпарик 14-15

Антиметаболиты в терапии рака
А.А. Ковалев 16-17

Нове в галузі онкологічних досліджень
В.Ф. Чехун 18-19

Всемирный день борьбы против рака 20-22

Бібліотека онколога 23

Ipsen: инновации для здоровья пациентов
В.А. Игнатов 24-25

ESMO 2017: результаты исследования II фазы CABOSUN
Сравнение эффективности кабозантиниба и сунитиниба у ранее не леченных пациентов с распространенной карциномой почки 25

Пазопаниб в лечении почечноклеточной карциномы: поиск «идеального» пациента 30-31

Клиника «Инновация»: европейские стандарты лечения
П.Ю. Гриневич 32

Мікропухирці проти раку 35

ШКОЛА ОНКОЛОГА

Рак молочной железы: диагностика, стадирование, лечение
А.А. Ковалев 33-35

ОНКОХІРУРГІЯ

Сучасні концепції лікування хворих з раком ободової та прямої кишок IV стадії з метастазами у печінці
О.В. Васильєв, К.В. Копчак, В.І. Копецький та ін. 46-47

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Клинические факторы прогноза у пациентов с лимфомой Ходжкина
И.С. Коренькова 36-38

ПСИХООНКОЛОГІЯ

Ребенок в онкологическом отделении: взгляд психолога
И.Ю. Никонова 44-45

ПРЕС-РЕЛІЗ

ESMO: У пациентов с распространенным раком легкого комбинированная терапия первой линии улучшает выживаемость без прогрессирования

Согласно результатам исследования III фазы IMpower150, представленным на конгрессе ESMO Immuno Oncology 2017, новая комбинированная терапия первой линии распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Применение комбинации, изученной в ходе этого исследования, имеет научное обоснование. Так, бевацизумаб может усиливать способность атезолизумаба восстанавливать противоопухолевый иммунитет благодаря подавлению иммуносупрессии, связанной с VEGF, тогда как химиотерапия (ХТ) –карбоплатин и паклитаксел – может индуцировать иммунный ответ. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое ингибирует PD-L1; бевацизумаб является биологическим антиангиогенным лекарственным средством.

В исследование IMpower150 было включено 1202 пациента, которые были рандомизированы на 3 группы:

группа А –ХТ и атезолизумаб;
группа В – ХТ, бевацизумаб и атезолизумаб;
группа С – ХТ и бевацизумаб.

Сравнительный анализ показателей ВБП в группах В и С показал преимущество комбинации препаратов атезолизумаб, бевацизумаб и ХТ над комбинацией бевацизумаба и ХТ, при этом медиана ВБП составила 8,3 и 6,8 мес соответственно (отношение рисков – ОР – 0,62; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,52-0,74; p<0,0001) в ITT-популяции пациентов с диким типом (WT) генов (из этой популяции были исключены пациенты с мутацией киназы анапластической лимфомы – *ALK* или рецептора эпидермального фактора роста – *EGFR*).

Медиана ВБП в популяции Teff-WT, которая включала пациентов с экспрессией сигнатуры генов Т-эффекторов *Teff* в опухолевой ткани, составляла 11,3 и 6,8 мес (ОР 0,51; 95% ДИ 0,38-0,68; p<0,0001) в группах В и С соответственно. Увеличение ВБП наблюдалось независимо от статуса PD-L1, в том числе у пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями (опухолевые клетки (ОК) 0 / инфильтрирующие опухоль клетки (ИК) 0: ОР 0,77; 95% ДИ 0,61-0,99).

Комментируя результаты исследования, профессор Solange Peters (г. Лозанна, Швейцария) отметила, что иммунотерапия в монорежиме в первой линии лечения эффективна у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, однако количество таких пациентов составляет менее трети от всех случаев НМРЛ. В ходе исследования II фазы комбинация иммунотерапии и ХТ на основе платины показала положительный результат у пациентов с НМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, что послужило основанием для одобрения данной комбинации Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США.

Следует отметить, что эффективность сочетания ХТ и иммунотерапии не зависит от экспрессии PD-L1 или сигнатуры гена *Teff*. При применении данной комбинации был получен ответ также у пациентов с мутацией *EGFR* и *ALK*, которые обычно плохо переносят иммунотерапию. Это исследование показало, что применение ХТ в комбинации с иммунотерапией исключает необходимость отбора пациентов на основании конкретных биомаркеров.

http://www.esmo.org

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

ПРЕС-РЕЛІЗ

Увеличение общей выживаемости у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой на фоне терапии кабозантинибом

В ходе исследования III фазы CELESTIAL была достигнута первичная конечная точка – увеличение общей выживаемости (ОВ), при этом выявлено, что кабозантиниб обеспечивает статистически и клинически значимое увеличение медианы ОВ по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). CELESTIAL представляет собой рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивали эффективность кабозантиниба по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной ГЦК, ранее получавших сорафениб.

Как отметил Александр Лебо, исполнительный вице-президент компании Ipsen: «Рак печени является одной из ведущих причин онкологической смертности во всем мире, и необходимы более эффективные варианты лечения. Мы рады сообщить, что результаты клинического исследования CELESTIAL показали увеличение выживаемости на фоне терапии кабозантинибом. Таким образом, кабозантиниб может стать новым вариантом системной терапии у ранее леченных пациентов с распространенным раком печени».

Набор пациентов в исследование CELESTIAL был завершен в сентябре 2017 г. В целом 773 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения кабозантиниба в дозе 60 мг 1 р/день или плацебо. Пациенты также были стратифицированы в зависимости от этиологии заболевания (гепатит С или В, другая этиология), географического положения (Азия и другие регионы) и наличия внепеченочного распространения и/или макрососудистой инвазии. Первичной конечной точкой была ОВ; вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования. Кроме того, осуществлялась оценка биомаркеров и безопасности терапии.

Медиана ОВ составляла 10,2 мес в группе кабозантиниба против 8,0 мес в группе плацебо (отношение рисков – ОР – 0,76; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,63-0,92; p=0,0049). Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, принимавших кабозантиниб, была более чем в 2 раза выше, чем у тех, кто принимал плацебо, – 5,2 и 1,9 мес соответственно (ОР 0,44; 95% ДИ 0,36-0,52; p<0,0001). Частота объективного ответа по RECIST 1.1 составила 4,0 и 0,4% (p=0,0086), а частичный ответ или стабилизация болезни были достигнуты у 64 и 33% пациентов соответственно.

В настоящее время гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований печени у взрослых, шестым по распространенности видом рака и второй по частоте причиной онкологической смертности во всем мире; ежегодно диагностируется около 800 000 новых случаев заболевания. Согласно базе данных GLOBOCAN, по прогнозам в 2020 г. в Европейском Союзе будет диагностировано 60 000 новых случаев злокачественных новообразований печени. Без лечения выживаемость пациентов с распространенной формой заболевания обычно составляет от 4 до 8 мес.

Кабозантиниб – пероральный низкомолекулярный ингибитор рецепторов VEGF, MET, AXL и RET. В доклинических моделях кабозантиниб продемонстрировал активность в отношении этих мишеней, которые участвуют в ангиогенезе опухоли, способности к инвазии и метастазированию, а также развитии резистентности к лечению.

На основании результатов исследования CELESTIAL в первой половине 2018 г. планируется подача заявки в Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и другие регуляторные органы для регистрации кабозантиниба в качестве терапии ранее леченных пациентов с распространенной ГЦК.

www.ipsen.com

Перевела с англ. ***Анна Кальченко***

Недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) становить 85% усіх типів злоякісних новоутворень легені [1, 2]. Своєю чергою, більше половини випадків НДКРЛ – це неплоскоклітинна карцинома [3]. Зазвичай НДКРЛ не дуже чутливий до хіміотерапії (ХТ) та/або променевої терапії, тож лікуванням вибору на ранніх стадіях захворювання є хірургічне втручання [4]. Проте в багатьох пацієнтів на момент діагностики пухлина вже є нерезектабельною. Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2017), у першій лінії терапії пацієнтів з НДКРЛ пізніх стадій можуть застосовуватися таргетні препарати (за наявності мутації *EGFR* або реаранжування *ALK*), анти-PD-1 препарат пембролізумаб (за наявності в пухлини експресії PD-L1 ≥50%, що виникає у 25-30% пацієнтів) і ХТ на основі препарату платини ± бевацизумаб [5-7].
Нещодавно на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2017) були представлені результати нового дослідження IMpower150, яке вперше продемонструвало переваги застосування в першій лінії терапії пацієнтів з поширеним НДКРЛ комбінації атезолізумабу та бевацизумабу + ХТ [8].

Тецентрик® (атезолізумаб) та Авастин® (бевацизумаб) змінюють парадигму лікування нерезектабельного раку легені

Доцільність поєднаного застосування атезолізумабу та бевацизумабу

Білок програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) – трансмембранний рецептор, який бере активну участь у пригніченні імунної системи та стимулюванні аутотолерантності шляхом зменшення запальної активності Т-лімфоцитів. Ліганд PD-1 (PD-L1) експресується на Т-лімфоцитах і антигенпрезентуючих клітинах, зокрема дендритних клітинах, макрофагах і пухлинних клітинах [9]. Зв'язування PD-L1, розташованого на поверхні пухлинних клітин, з PD-1 на клітинних мембранах імунних клітин призводить до виникнення імунної толерантності з пригніченням відповіді наївних та антигенстимульованих Т-клітин. Дослідження інгібіторів контрольних точок дають підстави вважати, що активація сигнального шляху PD-1/PD-L1 є одним з ключових механізмів, за допомогою яких пухлина уникає руйнування імунною системою [9].

Атезолізумаб (Тецентрик®, Roche) – гуманізоване антитіло проти PD-L1, імунотерапевтичний препарат, що цілеспрямовано інгібує сигнальний шлях PD-1/PD-L1 і відновлює пухлиноспецифічний Т-клітинний імунітет. Атезолізумаб раніше продемонстрував покращення загальної виживаності при застосуванні в другій і наступних лініях терапії пацієнтів з НДКРЛ незалежно від експресії PD-L1 [10-12]. У дослідженні Ib фази атезолізумаб у комбінації з платиновмісною ХТ у пацієнтів з НДКРЛ показав перспективні результати щодо ефективності та переносимості [13].

Судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGFA) – секретований фактор, який специфічно діє на ендотеліальні клітини і стимулює формування нових судин – ангіогенез [9]. Бевацизумаб (Авастин®, Roche) – рекомбінантне гуманізоване антитіло, яке блокує ангіогенез шляхом пригнічення VEGFA.

Комбіноване застосування атезолізумабу і бевацизумабу може посилити потенціал імунної системи для боротьби з широким спектром онкологічних захворювань, включаючи НДКРЛ [8]. На додаток до відомих антиангіогенних ефектів бевацизумаб може потенціювати здатність атезолізумабу відновлювати протираковий імунітет, пригнічуючи VEGF-залежну імуносупресію, сприяючи інфільтрації пухлини Т-лімфоцитами й забезпечуючи первинну сенсибілізацію та активацію Т-клітинної відповіді, спрямованої проти пухлинних клітин [14].

Дослідження IMpower150

IMpower150 – рандомізоване клінічне дослідження III фази, метою якого було вивчити ефективність комбінації ХТ, антиангіогенної терапії та імунотерапії в першій лінії лікування пацієнтів з НДКРЛ [8]. Критеріями включення були неплоскоклітинний НДКРЛ IV стадії або метастатичний рецидивний НДКРЛ, відсутність ХТ в анамнезі (пацієнти з активуючими мутаціями *EGFR* або транслокацією *ALK* повинні були мати прогресування захворювання на тлі застосування або непереносимість одного чи більше схвалених таргетних препаратів) і наявність пухлинної тканини для тестування біомаркерів. Імуногістохімічний (ІГХ) статус PD-L1 міг бути будь-яким. Пацієнтів стратифікували на підгрупи залежно від статі, ІГХ-експресії PD-L1 та наявності або відсутності метастазів у печінці.

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

Усі препарати вводили внутрішньовенно кожні 3 тижні (тривалість 1 циклу) у таких дозах: атезолізумаб – 1200 мг, карбоплатин – AUC6, паклітаксел – 200 мг/м^2, бевацизумаб – 15 мг/кг. Головним завданням дослідження було встановити, чи має клінічну користь

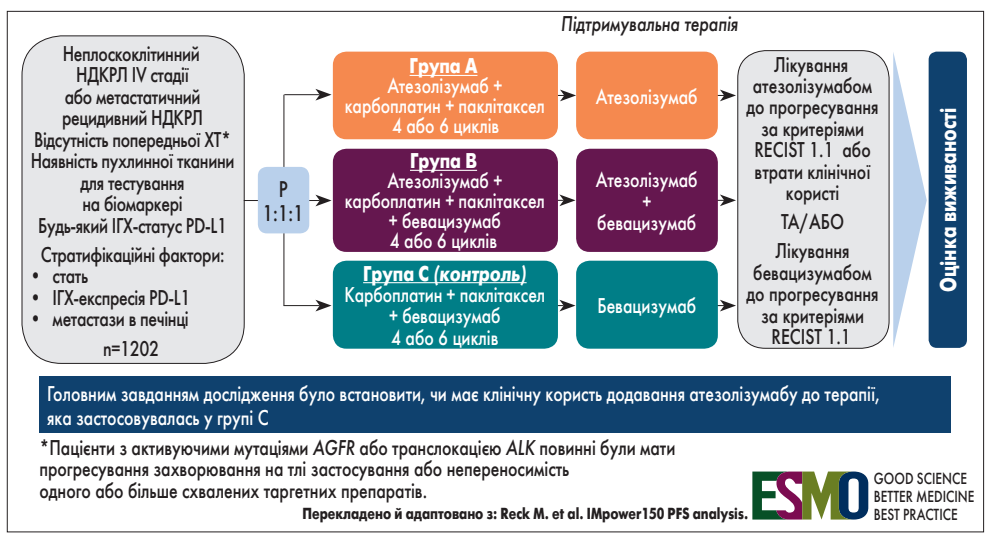


Рис. 1. Дизайн дослідження IMpower150

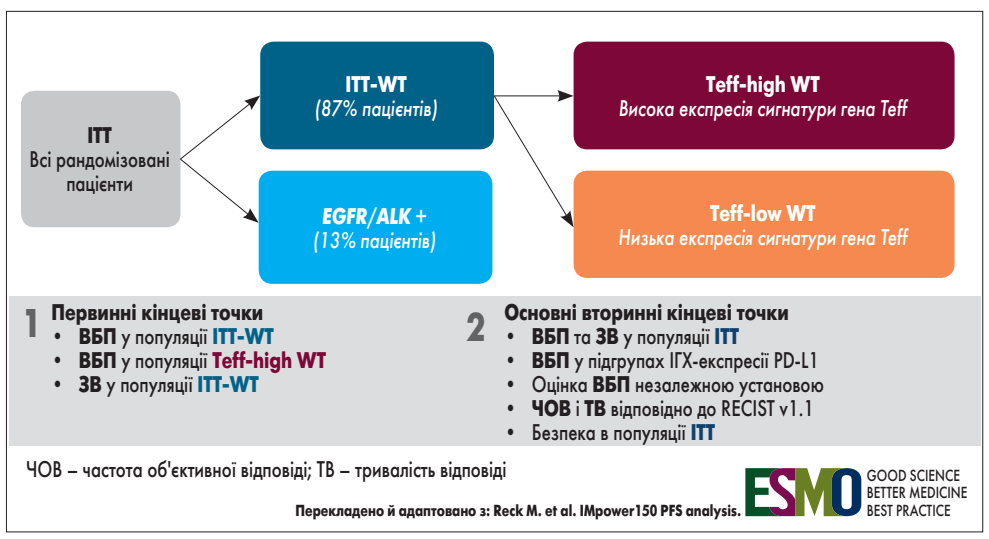


Рис. 2. Дослідження IMpower150: пацієнти та кінцеві точки

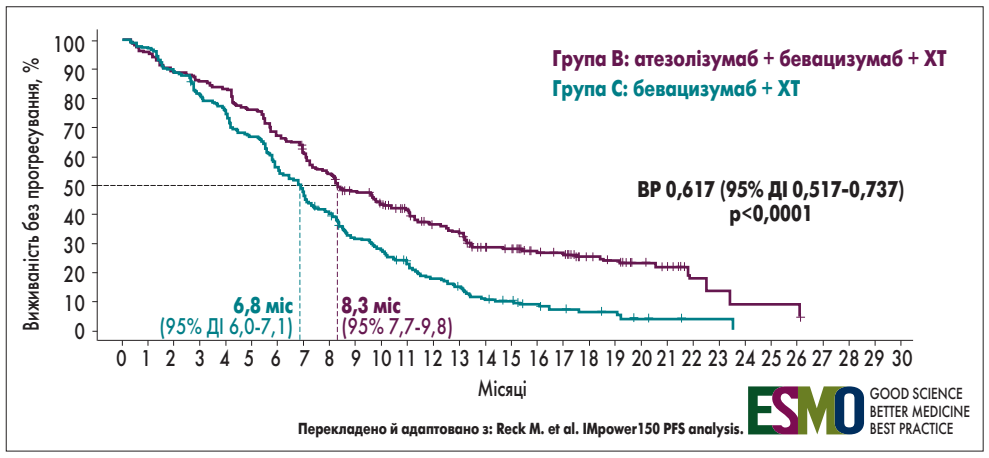


Рис. 3. ВБП у популяції ITT-WT (група B vs група C)

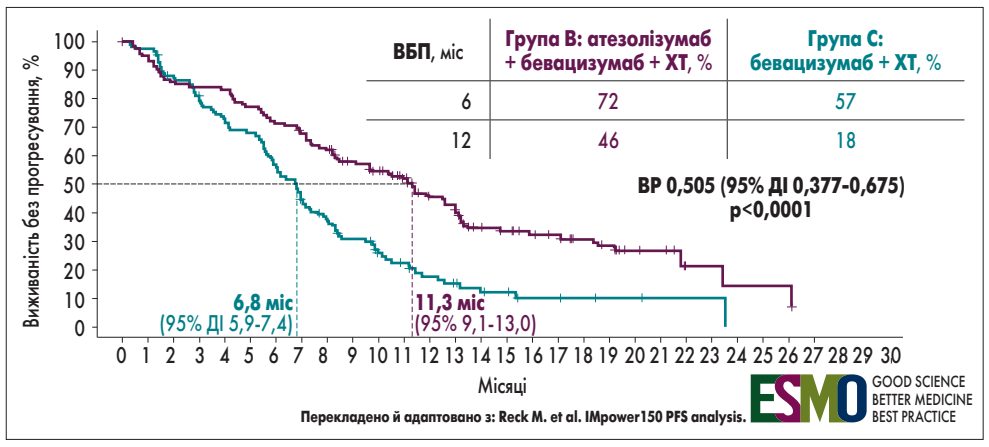


Рис. 4. ВБП у популяції Teff-high WT (група B vs група C)

додавання атезолізумабу до такої терапії, яка застосовувалась у групі C (тобто бевацизумаб + ХТ).

У дослідженні оцінювали низку первинних і вторинних кінцевих точок у різних популяціях пацієнтів (рис. 2). Більшість учасників (87%) належали до популяції ITT-WT (від wild type – дикий тип, тобто без мутацій генів *EGFR* та *ALK*). Цих хворих додатково розділили на дві підгрупи залежно від Т-ефекторної генної сигнатури (Teff). Остання визначається за експресією мРНК трьох генів (*PD-L1*, *CXCL9* та *IFNγ*) і є непрямим маркером експресії PD-L1 та попереднього рівня імунітету. Раніше в дослідженні OAK сигнатура Teff порівняно з ІГХ-експресією PD-L1 виявилася більш чутливим біомаркером збільшення виживаності без прогресування (ВБП) при монотерапії атезолізумабом проти доцетакселу.

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

У популяції ITT-WT медіана ВБП була значно кращою в групі B (атезолізумаб + бевацизумаб + ХТ) порівняно з групою C (бевацизумаб + ХТ) – 8,3 vs 6,8 міс відповідно (відносний ризик – ВР – 0,617; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,517-0,737; p<0,0001) (рис. 3). Після 6 міс спостереження захворювання не прогресувало в 67% пацієнтів групи B та в 56% хворих групи C, після 12 міс – у 37 vs 18% відповідно (рис. 3).

Ще більш вражаючі результати були отримані в популяції Teff-high WT. У цих пацієнтів комбіноване застосування атезолізумабу, бевацизумабу й ХТ дозволило досягти медіани ВБП 11,3 міс (ВР 0,505; 95% ДІ 0,377-0,675; p<0,0001), при цьому 12-місячний показник ВБП зріс більше ніж удвічі – 46 vs 18% у групі C (рис. 4).

Значне подовження ВБП при застосуванні комбінації атезолізумабу, бевацизумабу й ХТ спостерігалося в усіх підгрупах пацієнтів, зокрема у хворих з метастазами в печінці (рис. 5). Перевага цієї схеми терапії над схемою, що застосовувалась у групі C, також не залежала від ключових біомаркерів, зокрема від ІГХ-експресії PD-L1 (рис. 6). Важливо відзначити, що потрійна комбінація збільшувала ВБП незалежно від мутаційного статусу *EGFR/ALK* та ІГХ-експресії PD-L1, зокрема в PD-L1-негативних пацієнтів (TC0/IC0) (рис. 6). Показник ВБП у групі B був очікувано вищий у пацієнтів з більш високим початковим імунітетом, тобто в популяції Teff-high WT (рис. 6).

У популяції ITT-WT лікування атезолізумабом, бевацизумабом і ХТ забезпечило частоту об'єктивної відповіді 64% (зокрема повної відповіді – 4%) – це значно вищий показник порівняно з групою C (48%; повна відповідь – 1%). Подібна перевага потрійної схеми відзначалась і в популяції Teff-high WT (рис. 7).

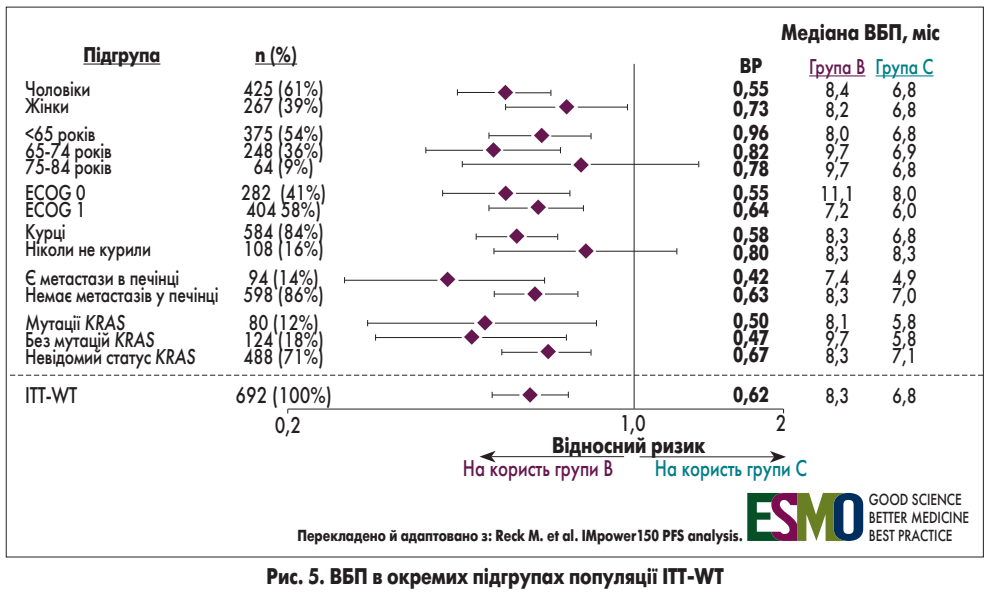


Рис. 5. ВБП в окремих підгрупах популяції ITT-WT

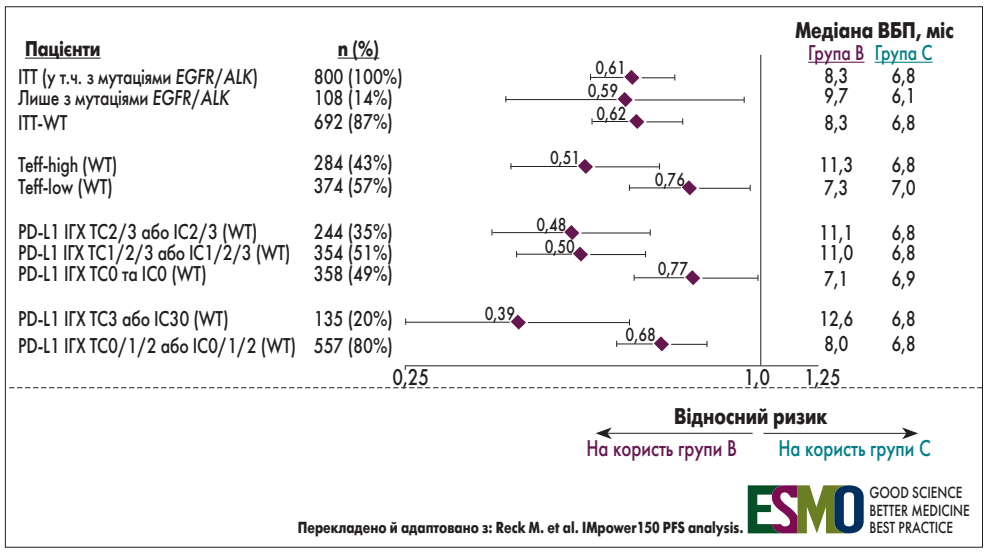


Рис. 6. ВБП у підгрупах пацієнтів залежно від біомаркерів

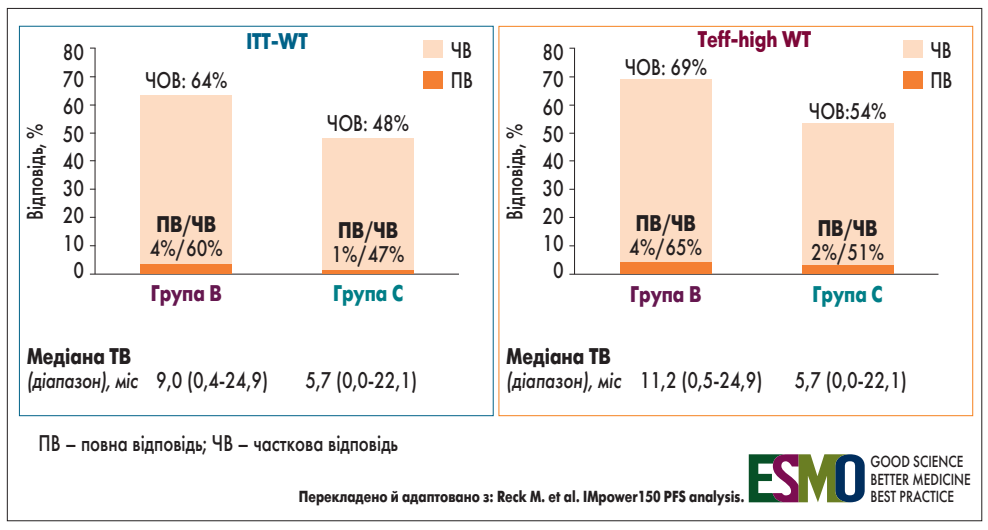


Рис. 7. ЧОВ та ТВ у популяціях ITT-WT і Teff-high WT

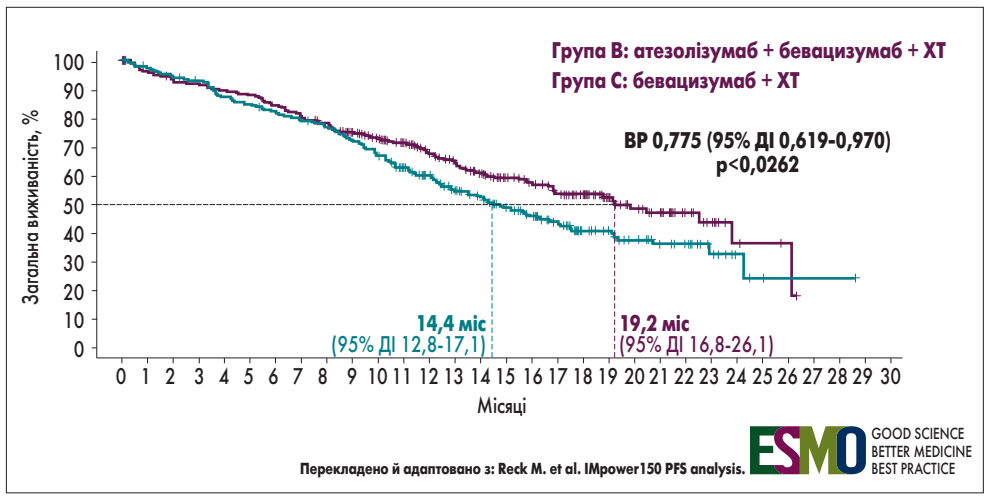


Рис. 8. Попередні результати щодо загальної виживаності в популяції ITT-WT (група B vs група C)

Проміжна оцінка загальної виживаності (ЗВ) в популяції ITT-WT показала збільшення медіани ЗВ до 19,2 міс (проти 14,4 міс у групі C), що відповідає значному зниженню ризику прогресування або смерті на 22,5% (ВР 0,775; 95% ДІ 0,619-0,970) (рис. 8). Наступний аналіз ЗВ запланований у I кварталі цього року.

Профіль безпеки в групах C і B був подібний. Небажані реакції, пов'язані з лікуванням, спостерігались у 25 і 19% пацієнтів відповідно.

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

На підставі отриманих результатів комбінація атезолізумабу, бевацизумабу та платиновмісної ХТ, імовірно, стане новим стандартом першої лінії терапії пацієнтів з НДКРЛ пізніх стадій.

Література

1. Navada S. et al. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance Epidemiology and End-Results (SEER) database [abstract 7082]. J Clin Oncol, 2006; 24(18S) suppl: 384S.
2. Sher T. et al. Small cell lung cancer. Mayo Clin Proc, 2008; 83(3): 355-367.
3. Zappa C., Mousa S.A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res, 2016 Jun; 5(3): 288-300.
4. Ramalingam S., Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. Oncologist, 2008; 13 Suppl 1: 5-13.
5. Novello S. et al. Ann Oncol, 2016.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC, V7, 2017.
7. Sandler A. et al. N Engl J Med, 2006.
8. Reck M., Socinski M.A., Cappuzzo F. et al. Primary PFS and safety analyses of a randomised Phase III study of carboplatin + paclitaxel ± bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). Presented at ESMO Congress, 2017.
9. Wallin J.J. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. Nat Commun, 2016 Aug 30; 7: 12624.
10. Rittmeyer A. et al. Lancet, 2017.
11. TECENTRIQ [USPI]. Genentech Inc, 2017.
12. TECENTRIQ [SmPC]. Roche Registration Ltd, 2017.
13. Liu S.V. et al. ASCO 2017.
14. Martino E.C. et al. Immune-modulating effects of bevacizumab in metastatic non-small-cell lung cancer patients. Cell Death Discov. 2016 Oct 3; 2: 16025. eCollection 2016.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Я.В. Шпарик, к. мед. н., завідувач відділення хіміотерапії Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, доцент кафедри онкології Львівського національного медичного університету

Найбільші досягнення онкології у 2017 році

Я.В. Шпарик

Наприкінці року традиційно визначаються найбільші здобутки в різних галузях – політиці, мистецтві, науці, спорті тощо. Онкологія – одна з найважливіших і суспільно значущих галузей медицини, і її здобутки нерідко активно обговорюються не лише науковцями. Тут важливо правильно обрати тон оцінок. На початку 2017 р. після одного з «відкриттів» української вченої, яке, на думку вітчизняних представників ЗМІ, зробило прорив у боротьбі з раком, Національна академія наук України оприлюднила прохання «не маніпулювати фактами та суспільною свідомістю громадян, не створювати безпідставних сенсаційних заяв та з відповідальністю ставитися до своєї функції – інформувати (а не розважати чи навіть шельмувати)». Як же визначити справді важливі здобутки, виокремити їх серед тисяч і тисяч повідомлень про наукові результати, які з'являються щороку?

Найоб'єктивнішим мірилом значущості, на нашу думку, є експертна оцінка визнаних галузевих спеціалістів. Її застосовують при відборі доповідей на провідних наукових конференціях, а також при публікації результатів досліджень у найавторитетніших медичних часописах. Уже понад 50 років для оцінки авторитетності наукового видання використовується імпакт-фактор. Серед медичних журналів він найвищий у двох неспеціалізованих тижневиках: The New England Journal of Medicine – NEJM (США) і The Lancet (Великобританія) – 72,406 і 44,002 відповідно. У кожному числі цих журналів, як правило, публікуються три-п'ять повідомлень про результати найважливіших клінічних досліджень (переважно III фази) у різних галузях медицини. Таким чином, поява статті на сторінках NEJM чи The Lancet є безумовним знаком якості клінічного дослідження. Наступними кроками є визнання цих результатів такою авторитетною організацією, як Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США, і реєстрація лікарського засобу для лікування пацієнтів з певним типом захворювання (це зазвичай відбувається через 6-12 міс після публікації, а в разі значного поліпшення результатів лікування за прискореною процедурою навіть за результатами досліджень I фази).

У 2017 р. зазначені журнали опублікували кілька десятків онкологічних статей. Саме їх висновки можна вважати найбільшими досягненнями в лікуванні злоякісних пухлин. Найвагомішими не лише з наукової точки зору, але й для практичної діяльності є здобутки в галузі раку грудної залози (РГЗ), недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ), меланоми та раку передміхурової залози.

Рак грудної залози

Якими є довгострокові результати ад'ювантної терапії трастузумабом?

Що було відомо на початок 2017 р. У кількох великих клінічних дослідженнях доведено, що трастузумаб в ад'ювантному режимі значно покращує загальну та безрецидивну виживаність при HER2 (рецептор епідермального фактора росту 2) позитивному РГЗ. Але донедавна не було публікацій про тривале спостереження за такими хворими (зокрема, понад 5 років).

Отримані у 2017 р. результати дослідження HERA (HERceptin Adjuvant) ґрунтувалися на 11-річному спостереженні за 5102 хворими, які після завершення ад'ювантної хіміотерапії були розділені на три групи (1:1:1) і отримували трастузумаб 1 рік або трастузумаб 2 роки, або не мали анти-HER2-терапії. Показники 10-річної безрецидивної виживаності становили 69, 69 та 63% відповідно. Слід зазначити, що половина хворих, у яких планувалося спостереження, отримували трастузумаб (після з'ясування його позитивної ролі в цьому та інших дослідженнях). Серцева токсичність після тривалого спостереження залишалася низькою у всіх групах і була більш характерною для фази лікування. Трохи вищою вона була у групі 2-річної терапії – 4,4, 7,3 і 0,9% відповідно.

Що нового приніс 2017 р. Тривале спостереження показало, що позитивний вплив трастузумабу на результати ад'ювантного лікування продовжується, тобто не спостерігається ефекту сходження кривих, навіть незважаючи на застосування трастузумабу у значної частини хворих контрольної групи. Ще раз підтверджено, що достатньою є 1-річна ад'ювантна терапія трастузумабом [1].

Якою є роль пертузумабу в ад'ювантній терапії?

Що було відомо на початок 2017 р. Пертузумаб у комбінації з трастузумабом та хіміотерапією (ХТ) суттєво поліпшує результати лікування метастатичного HER2-позитивного РГЗ (за результатами дослідження CLEOPATRA медіана загальної виживаності за рахунок додавання пертузумабу зросла із 40,8 до 56,5 міс) [2], а також збільшує частоту повної морфологічної відповіді при передопераційній неоад'ювантній терапії (наприклад, у дослідженні NeoSphere від 29,0 до 45,8%) [3]. Ці результати стали підставою для вивчення ролі пертузумабу в ад'ювантному режимі.

У 2017 р. на конференції ASCO і одночасно онлайн у NEJM були повідомлені результати дослідження APHINITY, в якому взяли активну участь сім українських онкологічних центрів (див. NCT01358877). Пацієнтки отримували стандартну терапію (ХТ + трастузумаб) з пертузумабом (2400 пацієнток) або плацебо (2405 пацієнток). У 63% загальної групи було метастатичне ураження лімфатичних вузлів, у 36% пацієнток визначено гормон-рецептор-негативний статус. Рецидив захворювання спостерігався у 171 пацієнтки (7,1%) у групі пертузумабу та у 210 пацієнток (8,7%) у групі плацебо (відносний ризик – ВР – 0,81; p=0,045). Оцінка показника 3-річної виживаності без ознак інвазивного захворювання (тобто без віддалених метастазів, місцевих чи регіональних рецидивів, а також нових випадків РГЗ) становила 94,1% у групі пертузумабу та 93,2% у групі плацебо. У хворих з ураженими лімфатичними вузлами показник 3-річної виживаності без ознак інвазивного захворювання у групі пертузумабу складав 92,0 порівняно з 90,2% у групі плацебо. У групі пацієнтів без ураження лімфатичних вузлів цей показник становив 97,5% у групі пертузумабу та 98,4% у групі плацебо. Серцева недостатність, серцева смерть та серцева дисфункція були нечасті в обох групах лікування. Діарея 3 або вищого ступеня виникала лише під час ХТ і була частішою на тлі пертузумабу, ніж на тлі плацебо (9,8 проти 3,7%).

Що нового приніс 2017 р. Додавання пертузумабу до стандартної ад'ювантної терапії HER2-позитивного РГЗ (ХТ + трастузумаб) поліпшило рівень виживаності без інвазивних захворювань [4]. Це стало підставою для реєстрації FDA цього показання до проведення терапії і включення його до деяких відомих рекомендацій (наприклад, NCCN для хворих з ураженими лімфатичними вузлами). За необхідності трастузумаб з пертузумабом (після закінчення ХТ) застосовують разом з променевою чи гормональною терапією. Невідомою залишається роль пертузумабу в ад'ювантному режимі після неоад'ювантної терапії із застосуванням цього препарату.

Наскільки реальним є ризик рецидиву після 5-річної ад'ювантної гормонотерапії?

На початку ери ад'ювантної гормонотерапії у 1980-х рр. її рекомендували проводити упродовж двох років. У 1990-х рр. доведено ефективність 5-річної терапії, а згодом і 10-річної. Отримання даних про абсолютний ризик рецидиву в разі припинення терапії через 5 років допоможе визначити, чи треба продовжувати лікування.

Кооперована група дослідників ранньої стадії раку грудної залози (EBCTCG) – це авторитетна міжнародна група експертів, яка проводить метааналіз різних методів ад'ювантної терапії РГЗ (зокрема, стали класичними її висновки щодо переваг таксанів над антрациклінами, а останніх – над безантрациклінових режимами, ролі гормонотерапії, виключення функції яєчників і т.д.). Метою останнього метааналізу, до якого увійшли результати 88 досліджень (62923 жінки з ER-позитивним РГЗ, які не мали рецидиву після завершення 5-річної гормонотерапії), було визначення впливу різних факторів (зокрема, розміру пухлини й метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, тобто T і N) на ймовірність виникнення рецидивів у проміжку між 5-м і 20-м роками спостереження.

Метааналіз ще раз дуже ґрунтовно довів відомі факти: після 5 років ад'ювантної гормонотерапії ймовірність рецидиву РГЗ залишається і упродовж періоду від 5 до 20 років. Ризик віддаленого рецидиву напряму залежить від початкових факторів T і N і коливається від 10 до 41% [5].

Таким чином, ретроспективний метааналіз дає чіткі підстави рекомендувати продовження гормонотерапії понад 5 років. Сьогодні відомі результати досліджень, які показали переваги 10-річної терапії над 5-річною. Проспективні дослідження щодо більш тривалої ад'ювантної гормонотерапії буде дуже складно провести. Але вже нині у практичній діяльності слід зважувати можливість такого підходу на основі результатів наведеного дослідження і можливих ризиків тривалої терапії.

Чи доведена ефективність ад'ювантної терапії у хворих з неповним ефектом від неоад'ювантної ХТ?

Пацієнти з HER2-негативним РГЗ, у яких внаслідок неоад'ювантної ХТ не досягнуто повної морфологічної регресії (а таких 80%), мають високий (20-30%) ризик рецидиву після хірургічного лікування. Роль ад'ювантної ХТ у цих пацієнтів залишається незрозумілою.

У ході дослідження було виявлено, що застосування капецитабіну (у стандартних дозуваннях 1250 мг/м^2 двічі на добу, 6-8 тритижневих циклів) при неповній регресії після неоад'ювантної ХТ (антрацикліни, таксани або їх комбінація) суттєво поліпшило порівняно з контролем не лише 5-річну безрецидивну (74,1 проти 67,6, p=0,01), але й загальну виживаність (89,2 проти 83,6%, p=0,01). У групі з тричі негативним РГЗ ці показники становили 69,8 проти 56,1% і 78,8 проти 70,3% відповідно [6].

Таким чином, результати цього дослідження фактично вперше довели доцільність ад'ювантної терапії у хворих з неповним ефектом адекватної неоад'ювантної ХТ.

Чи відома оптимальна терапія BRCA-залежного РГЗ?

У третій і подальших лініях терапії РГЗ після прогресування на антрациклінах і таксанах традиційно застосовуються капецитабін, гемцитабін, вінорельбін, ерибулін (в Україні не зареєстрований). Упродовж останніх років досліджуються підходи до лікування злоякісних пухлин, зумовлених мутаціями генів *BRCA1/2*. При раку яєчника в таких пацієнток застосовуються полі(АДФ-рибоза)-полімераза (PARP)-інгібітори (в Україні зареєстрований олапариб). Наразі досліджується ефективність цієї групи препаратів при РГЗ.

На престижній пленарній сесії конференції ASCO і одночасно онлайн у NEJM були повідомлені результати дослідження OlympiAD, в якому порівняли ефективність зазначеної вище стандартної ХТ (за вибором лікаря) і терапії олапарибом (300 мг двічі на день) у хворих з мутаціями генів *BRCA1/2*. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) була значно довшою у групі олапарибу, ніж у групі стандартної терапії (7,0 проти 4,2 міс, p<0,001). Частота відповіді була 59,9% у групі олапарибу та 28,8% у групі стандартної терапії [7]. Таким чином, уперше доведено клінічну ефективність PARP-інгібіторів при РГЗ.

Недрібноклітинний рак легені

Яка терапія є оптимальною при резистентності до інгібіторів тирозинкінази (ТКі) першого покоління?

Уже кілька років у хворих на НДКРЛ з мутаціями *EGFR* стандартом лікування є ТКі, наприклад ерлотиніб чи гефітиніб. Проблемою є набута резистентність до цих засобів, яка найчастіше зумовлена мутацією T790M.

У дослідженні AURA3 порівняли ефективність традиційної для таких випадків ХТ (препарати платини в комбінації з пеметрекседом) і ТКі третього покоління осимертинібу, який селективно діє за наявності T790M мутацій *EGFR*. Медіана тривалості ВБП була значно довшою при застосуванні осимертинібу, ніж при ХТ (10,1 проти 4,4 міс; ВР 0,30; p<0,001). До того ж таргетна терапія краще переносилася пацієнтами [8]. Осимертиніб зареєстрований FDA для другої лінії терапії НДКРЛ з мутаціями *EGFR* T790M.

Чи слід відкладати застосування ТКі третього покоління на другу лінію терапії?

Після підтвердження ефективності селективного ТКі осімертинібу в другій лінії терапії НДКРЛ з мутаціями *EGFR* його порівняли з ТКі першого покоління в першій лінії.

Результати дослідження повідомлялися на конференції ESMO в Мадриді і опубліковані в NEJM (поки що в електронному варіанті). Зі 170 клінік світу, які беруть участь у дослідженні FLAURA, чотири розташовані в Україні. У цьому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні 556 пацієнтів з типовими мутаціями *EGFR* (делеція екзону 19 або L858R) у співвідношенні 1:1 отримували осимертиніб або стандартний ТКі (гефітиніб або ерлотиніб). Медіана ВБП була значно довшою на тлі осимертинібу, ніж у стандартних EGFR-ТКі (18,9 проти 10,2 міс, ВР прогресування захворювання або смерті 0,46; p<0,001). Дані про загальну виживаність будуть проаналізовані згодом (показники їх медіан ще не досягнуті). Проте відомо, що 18-місячна виживаність становила 83 і 71%. Осимертиніб переносився краще, ніж стандартна терапія [9].

Чи є нові засоби для лікування ALK-позитивного НДКРЛ?

Виявлення мутації кінази анапластичної лімфоми стало одним з найважливіших кроків у подальшій розшифровці геному та розширило можливості персоналізації лікування НДКРЛ. Першим препаратом, який показав ефективність при ALK-позитивному НДКРЛ, став кризотиніб.

У подальшому в дослідженні ALEX порівняли ефективність кризотинібу й нового засобу з цієї групи – алектинібу. Серед 165 клінік світу, які беруть участь у цьому дослідженні, 4 розташовані в Україні. Медіана тривалості ВБП при застосуванні алектинібу не була досягнута (у групі кризотинібу вона становила 11,1 міс). Показники 12-місячної виживаності без подій становили 68,4% у групі алектинібу проти 48,7% у групі кризотинібу (ВР прогресування захворювання або смерті 0,47; p<0,001). До того ж переносимість алектинібу була кращою [10].

На підставі цих результатів FDA зареєструвала алектиніб для застосування у першій лінії терапії ALK-позитивного НДКРЛ.

Якою є роль імунотерапії для пацієнтів з НДКРЛ?

У 2017 р. у журналі The Lancet було опубліковано результати дослідження OAK, в якому вивчався вплив лікування атезолізумабом пацієнтів з поширеним НДКРЛ після прогресування за радіологічними ознаками. Відповідно до результатів цього дослідження, інгібітор PD-L1 атезолізумаб може підвищити частку пацієнтів, які отримують об'єктивну відповідь, порівняно з історичним контролем. Медіана загальної виживаності пацієнтів у групі атезолізумабу була вищою, ніж пацієнтів, які отримували інше лікування: 13,8 і 9,6 міс відповідно. Як зазначають самі автори, OAK є першим рандомізованим дослідженням III фази, яке продемонструвало перевагу анти-PD-L1 терапії порівняно з доцетакселом і привело до клінічно значущого поліпшення загальної виживаності незалежно від експресії PD-L1 [11].

Якою є роль імунотерапії в комбінації з хіміопроменевою терапією НДКРЛ?

Стандартом лікування пацієнтів з місцевопоширеним нерезектабельним НДКРЛ є хіміопроменева терапія (ХПТ). Якщо при паліативній ХТ хворих на аденокарциному легені відсутнє прогресування хвороби, то застосовується консолідуюча терапія пеметрекседом. Методи підтримувальної терапії після завершення ХПТ не досліджені. Зважаючи на доведену ефективність деяких імунотерапевтичних препаратів з груп анти-PD-1/PD-L1 при метастатичному НДКРЛ, припустили, що ці препарати можуть бути ефективними в комбінації з ХПТ.

Дурвалумаб (анти-PD-L1 засіб) у комбінації з ХПТ, а за відсутності прогресування після ХПТ самостійно до 1 року (дослідження PACIFIC) суттєво поліпшив результати лікування. Медіана ВБП від початку лікування становила 16,8 міс у групі дурвалумабу порівняно з 5,6 міс у групі плацебо (ВР прогресування захворювання або смерті 0,52; p<0,001); 12-місячна ВБП становила 55,9 проти 35,3%, а 18-місячна – 44,2 проти 27,0%. Медіана часу до смерті або появи віддалених метастазів була більшою, ніж у групі плацебо (23,2 проти 14,6 міс, p<0,001) [12].

Таким чином, дурвалумаб став першим препаратом, для якого доведена ефективність у комбінації з ХПТ при III стадії НДКРЛ.

Меланома

Яка терапія пацієнтів з метастатичною меланомою є найефективнішою?

Із запровадженням імунотерапії інгібіторами контрольних точок результати лікування поширеної меланоми докорінно змінилися. Спочатку внаслідок застосування анти-CTLA-4 препарату іпілімумабу вдалося досягнути вражаючого для метастатичної меланоми показника 5-річної виживаності 18,2% [13]. Згодом було показано переваги препаратів з іншої групи інгібіторів контрольних точок анти-PD-1 (пембролізумаб та ніволумаб) над іпілімумабом. Наступним кроком було застосування комбінації препаратів із цих двох груп.

У дослідженні CheckMate 067 порівняли ефективність іпілімумабу, ніволумабу і їх комбінації. Повідомлено 3-річні результати виживаності. Медіана загальної виживаності в перших двох групах становила 19,9 і 37,6 міс, а в третій не була досягнута за час спостереження [14].

Таким чином, комбінація анти-PD-1 з анти-CTLA-4 препаратами продемонструвала кардинальне поліпшення виживаності пацієнтів із задавненою меланомою і є сьогодні найефективнішою при цьому захворюванні.

Який режим ад'ювантної терапії є ефективним при меланомі?

Із середини 1990-х рр. в ад'ювантній терапії меланоми застосовується інтерферон-альфа, хоча багато спеціалістів скептично ставляться до такого лікування. У 2015 р. доведено ефективність іпілімумабу після оперативного лікування меланоми III стадії. Переваги анти-PD-1 порівняно з анти-CTLA-4 препаратами в паліативній терапії стали підставою для порівняння цих препаратів в ад'ювантному режимі. За результатами дослідження CheckMate 238, 12-місячна виживаність без рецидивів становила 70,5% у групі ніволумабу проти 60,8% у групі іпілімумабу. До того ж перший препарат був менш токсичним [15].

Комбінація таргетних препаратів із групи інгібіторів BRAF та інгібіторів MEK є ефективною при метастатичній меланомі з мутаціями *BRAF* V600 або V600K. Це стало підставою для визначення ефективності такої комбінації в ад'ювантному режимі. За результатами дослідження COMBI-AD (інгібітор BRAF дабрафеніб та інгібітор MEK траметиніб упродовж 1 року проти плацебо), 3-річна виживаність без рецидивів становила 58% у групі комбінованої терапії та 39% у групі плацебо (ВР рецидиву або смерті 0,47; p<0,001). Загальна виживаність була 86 проти 77% відповідно [16].

Таким чином, у 2017 р. доведено високу ефективність двох режимів ад'ювантної терапії меланоми: комбінації анти-PD-1 з анти-CTLA-4 препаратами та комбінації інгібіторів BRAF та MEK при меланомі з мутацією *BRAF* V600 або V600K.

Рак передміхурової залози

Чи достатньо лише променевої терапії при біохімічному рецидиві раку передміхурової залози?

Хворі на рак передміхурової залози T2-T3 після простатектомії з біохімічним рецидивом (підвищення рівня PSA) підлягають променевій терапії. Роль додаткової гормонотерапії не була відомою. У дослідженні RTOG 9601 таким пацієнтам призначали бікалутамід у дозі 150 мг на добу (або плацебо) упродовж 2 років. Показник загальної виживаності протягом 12 років становив 76,3% у групі бікалутаміду порівняно з 71,3% у групі плацебо (ВР смерті 0,77; p=0,04). Дванадцятирічна смертність від раку простати становила 4,5% у групі бікалутаміду проти 23,0% [17]. Таким чином, комбінація променевої терапії з бікалутамідом поліпшує показники тривалої виживаності в такій групі хворих.

Чи змінився стандарт лікування пацієнтів із задавненим гормоночутливим раком передміхурової залози?

Стандартним лікуванням для метастатичного раку передміхурової залози донедавна була андрогендеприваційна терапія (АДТ). У 2015 р. показано переваги ХТ доцетакселом у комбінації з АДТ над однією лише АДТ на початковому етапі лікування метастатичного раку передміхурової залози. Абіратерон у комбінації з преднізолоном показаний для метастатичного кастратрезистентного раку передміхурової залози [18].

У 2017 р. на конференції ASCO і одночасно в онлайн-публікації у NEJM були повідомлені результати двох великих рандомізованих досліджень, в яких комбінація абіратерону, преднізолону та АДТ порівнювалася зі стандартною АДТ. У дослідженні LATITUDE (11 з 216 онкологічних центрів, які брали в ньому участь, були з України) при медіані спостереження 30,4 міс медіана загальної виживаності була значно вищою у групі абіратерону, ніж у групі плацебо («не досягнуто» порівняно з 34,7 міс; ВР смерті 0,62; p<0,001). За результатами дослідження STAMPEDE, 3-річна загальна виживаність становила 83 проти 76% при АДТ [19].

Експерти вважають, що результати цих двох великих досліджень дають підстави говорити про новий спосіб терапії первинних хворих на задавнений гормоночутливий рак передміхурової залози.

Ранній рак передміхурової залози: операція чи спостереження?

Дискусія щодо доцільності простатектомії при локалізованому раку передміхурової залози точиться вже багато років. Дослідження PIVOT, що тривало 20 років (з 1994 по 2002 р.), мало на меті встановити доцільність хірургічного лікування раку передміхурової залози на ранніх стадіях. Так, пацієнти були рандомізовані на 2 групи. Учасникам 1-ї було здійснено простатектомію, а у 2-й хворі перебували під спостереженням до перших ознак прогресування захворювання. Різниця в показнику смертності була значною у групі пацієнтів із середнім ризиком захворювання (14,5%), водночас вона була мінімальною в пацієнтів з низьким та високим ризиком (0,7 і 2,3% відповідно). При цьому більша частота ускладнень, зокрема нетримання сечі й еректильної та сексуальної дисфункції, спостерігалась у прооперованих пацієнтів. Двадцятирічне спостереження за цими пацієнтами показало, що смертність від захворювання залишається відносно невисокою в обох групах. І хоча вона трохи нижча у групі хворих після простатектомії, але проведення операції пов'язано з більш високим ризиком ускладнень [20].

Інші типи солідних пухлин

Якою є роль імунотерапії для пацієнтів з уротеліальним раком за неможливості лікування цисплатином?

Як відомо, прогноз для цієї групи хворих поганий, уротеліальна карцинома характеризується також короткою тривалістю відповіді й низькою виживаністю. З іншого боку, це єдиний злоякісний процес, для лікування якого FDA зареєструвало всі п'ять досліджених дотепер анти-PD-1/PD-L1 засобів.

У дослідженні II фази IMvigor 210 оцінювали безпеку та ефективність застосування атезолізумабу в пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою незалежно від експресії PD-L1. Пацієнти, включені в дослідження, були розподілені на дві групи. У першій групі, що включала 119 пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким було протипоказане лікування цисплатином у першій лінії і які раніше не отримували хіміотерапії або мали прогресування захворювання не раніше ніж через 12 міс після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, частота об'єктивної відповіді становила 23,5%, а медіана загальної виживаності – 15,9 міс [21].

Таким чином, сьогодні спектр можливостей лікування платинорезистентного уротеліального раку істотно розширився.

Чи є ефект рикошету при застосуванні бевацизумабу?

Бевацизумаб у комбінації з ХТ рекомендований FDA при метастатичному раку шийки матки з 2014 р. Однак дослідників турбувало питання, чи не прискорюється прогресування злоякісного процесу після відміни бевацизумабу (таке явище назвали rebound effect – «ефектом рикошету»). Остаточний аналіз показників виживаності в дослідженні GOG 240 такі підозри не підтвердив. У групи ХТ плюс бевацизумаб медіана загальної виживаності була вищою, ніж при ХТ без бевацизумабу: 16,8 проти 13,3 міс (ВР 0,77; p=0,007). Показник медіани виживаності після прогресування в обох групах відрізнявся несуттєво – 8,4 проти 7,1 міс, тобто негативного ефекту внаслідок відміни бевацизумабу не спостерігалося [22].

Яким є сучасний стандарт ад'ювантної терапії при раку підшлункової залози?

Уже 10 років загальновизнаним стандартом ад'ювантної терапії після резекції R0 при раку підшлункової залози є застосування гемцитабіну в монорежимі. При паліативній терапії ефект гемцитабіну підсилюється в комбінації з капецитабіном.

У дослідженні ESPAC-4 (за участю хворих після резекції не лише R0, але й R1) медіана загальної виживаності у групі комбінованої терапії становила 28,0 міс порівняно з 25,5 у групі гемцитабіну [23]. Таким чином, вважають, що комбінація гемцитабіну й капецитабіну повинна стати новим стандартом лікування після резекції аденокарциноми підшлункової залози.

Вивчення механізмів регуляції протипухлинного імунітету та розроблення анти-PD-1 та анти-PD-L1 препаратів відкривають нові можливості для пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які резистентні до стандартних схем терапії. Наразі проводиться велика кількість досліджень, що вивчають можливості використання імунотерапії при злоякісних новоутвореннях, таких як НДКРЛ, РГЗ, рак передміхурової залози, меланома тощо, і результати багатьох з них є насправді обнадійливими. За результатами цих досліджень у 2017 р. FDA загалом зареєструвало 11 нових показань для застосування анти-PD-1/PD-L1 препаратів при лікуванні пацієнтів із солідними пухлинами.

Література

1. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D. et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet, 2017; 389(10075): 1195-1205.
2. Swain S.M., Baselga J. et al.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2015 Feb 19; 372(8): 724-34.
3. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2012; 13: 25-32.
4. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2017; 377(2): 122-131.
5. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al.; EBCTCG. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med, 2017; 377(19): 1836-1846.
6. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S. et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med, 2017; 376(22): 2147-2159.
7. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med, 2017; 377(6): 523-533.
8. Mok T.S., Wu Y-L., Ahn M-J. et al.; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med, 2017 Feb 16; 376(7): 629-640.
9. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al.; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2018; 378(2): 113-125.
10. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T. et al.; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2017; 377(9): 829-838.
11. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2017 Jan 21; 255-265.
12. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2017; 377(20): 1919-1929.
13. Maio M., Grob J.J., Aamdal S. et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol, 2015; 33(10): 1191-6.
14. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med, 2017 Oct 5; 377(14): 1345-1356.
15. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al.; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med, 2017; 377(19): 1824-1835.
16. Long G.V., Hauschild A., Santinami M. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med, 2017; 377(19): 1813-1823.
17. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R. et al. NRG Oncology RTOG. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. N Engl J Med, 2017; 376(5): 417-428.
18. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med, 2017; 377(4): 352-360.
19. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med, 2017; 377(4): 338-351.
20. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med, 2017; 377(2): 132-142.
21. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet, 2017; 389(10064): 67-76.
22. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival andadverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet, 2017; 390(10103): 1654-1663.
23. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P. et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet, 2017; 389(10073): 1011-1024.

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

Антиметаболиты в терапии рака

А.А. Ковалев

Прошедший 2017 год можно считать юбилейным для метаболомики – науки, которая изучает обмен веществ раковой клетки с целью блокады ее метаболических путей, отвечающих за процессы пролиферации.
70 лет назад (в 1947 г.) Сидни Фарбер начал применять антиметаболит аминоптерин, антифолат 1-го поколения, для лечения детей, больных лейкемией.
60 лет назад (в 1957 г.) Чарльз Гейдельберг опубликовал первую статью о новом антипиримидиновом антиметаболите 5-фторурациле.
50 лет назад (в 1967 г.) академик Академии наук Латвийской ССР С. Гиллер синтезировал антипиримидиновый антиметаболит тегафур.
Все эти антиметаболиты и их производные до сих пор остаются уникальными противоопухолевыми агентами и используются при лечении рака различных локализаций.

Аэробный гликолиз

Раковые клетки обладают высокой пролиферативной активностью. Для роста, удвоения ДНК и бесконечного деления им необходимо большое количество строительных материалов (макромолекул), а также энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты.

Чтобы обеспечить избыточные физиологические потребности, раковые клетки способны изменять свой метаболизм. Этот эффект был назван «метаболическим перепрограммированием». Он относится к 10 основным признакам опухолевого роста, описанным Douglas Hanahan и Robert Weinberg в журнале Cell (Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Cell, 2011).

Слева – О. Варбург, справа – С.А. Гиллер

Первым обнаружил уникальные метаболические способности злокачественных клеток Отто Варбург (лауреат Нобелевской премии 1931 г.). Эффект, который он открыл, носит его имя и называется аэробным гликолизом. Варбург показал, что раковые клетки потребляют глюкозу в 10 раз больше, чем нормальные, и даже в аэробных условиях активно производят недоокисленный лактат. Такой способ расщепления глюкозы характерен только для злокачественных клеток. Это быстрый, но неэффективный путь производства энергии.

Сегодня блокада эффекта Варбурга в раковой клетке является одним из наиболее перспективных направлений экспериментальной онкологии, а сам аэробный гликолиз служит возможной терапевтической мишенью противоопухолевой терапии.

Нарушение биосинтеза макромолекул

Однако полностью объяснить механизм канцерогенеза нарушенным метаболизмом глюкозы невозможно. Аэробного гликолиза и повышения синтеза лактата недостаточно для построения цитоскелета быстро пролиферирующих клеток.

Метаболическое перепрограммирование в злокачественной клетке касается не только расщепления глюкозы, запасов аденозинтрифосфорной кислоты, но и нарушения биосинтеза всех четырех классов макромолекул (углеводов, белков, липидов и нуклеиновых кислот).

Одной из перспективных терапевтических противоопухолевых стратегий является блокирование синтеза внутриклеточных нуклеотидов.

Первыми противоопухолевыми антиметаболитами, направленными на ингибицию синтеза ДНК в раковой клетке, были антифолаты и антипиримидины.

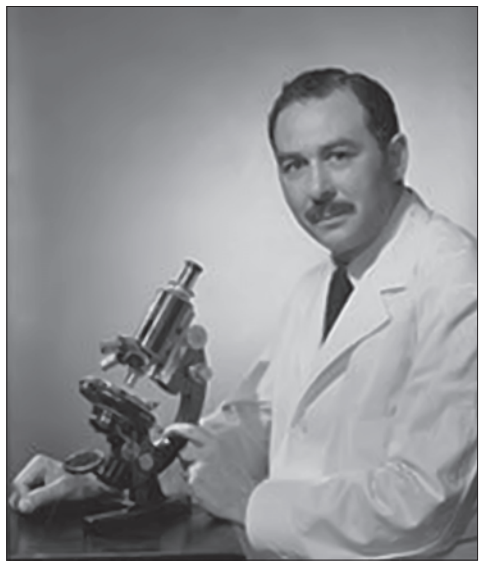
Антифолаты аминоптерин, метотрексат, пеметрексед

В 40-х годах прошлого столетия в лаборатории Lederle (сегодня – лаборатория компании Pfizer) было обнаружено, что фолиевая кислота является активным метаболитом и резко ускоряет рост бактерий, выделенных из говяжьей печени.

Yellapragada Subbarow, индийский биохимик, работавший в этой лаборатории, был первым, кто вначале синтезировал фолиевую кислоту, затем – ее аналог аминоптерин (4-аминофолиевую кислоту), а впоследствии и метотрексат, антифолат 2-го поколения.

Это позволило Сидни Фарберу, основоположнику современной противоопухолевой терапии, совершить одно из первых революционных открытий в клинической онкологии.

Фарбер показал, что антагонист фолиевой кислоты аминоптерин вызывает полную ремиссию заболевания у детей, страдающих острым лейкозом. Несколько позже Jane C. Wright изучила действие метотрексата на клетки рака молочной железы и доказала преимущества антифолатов 2-го поколения перед аминоптерином. Более 30 лет ушло на поиски нового препарата, который был бы лучше, чем метотрексат. В 2004 г. в лаборатории американской компании Eli Lilly Edward C. Taylor создал антифолат 3-го поколения – пеметрексед, который способен ингибировать три внутриклеточных фермента, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, – тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR) и формилтрансферазу (GARFT). Блокада этих ферментов в S-фазе клеточного цикла препятствует образованию ДНК и РНК и ведет к необратимой смерти раковой клетки.



С. Фарбер

Поскольку фермент GARFT наиболее активен в опухолевых клетках, пеметрексед действует именно на них и значительно меньше влияет на метаболизм нормальных клеток. Можно считать, что пеметрексед действует как таргетный препарат.

Клиническое применение антифолатов

Несмотря на то что метотрексат был синтезирован в 1940-х годах, этот препарат и сегодня активно используется как в онкологии, так и при лечении некоторых аутоиммунных заболеваний.

Основными показаниями для использования метотрексата являются острый лимфолейкоз, рак вульвы и шейки матки, рак пищевода, рак головы и шеи, почечной лоханки, мочеточников, саркома Юинга, герминогенные опухоли, а также рак легкого и рак молочной железы.

Основными показаниями для применения пеметрекседа являются злокачественная нерезектабельная мезотелиома плевры и немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого.

Согласно рекомендациям ESMO 2016 и NCCN 2017, пеметрексед может быть использован как у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (PS0-1) в комбинациях с бевацизумабом, карбоплатином, цисплатином, так и при PS2 в виде дуплета (карбоплатин/пеметрексед) или в режиме монотерапии.

Современные рекомендации расширяют показания к назначению пеметрекседа как в первой, так и во второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Основные тенденции применения препарата – лечение пациентов с заболеванием не только IV, но и I-IIIA (максимум IIIB) стадии. Использование пеметрекседа в первой линии терапии неметастатического рака легкого показало его максимальную эффективность наряду с удовлетворительной переносимостью в сравнении с таксан- и гемцитабинсодержащими схемами.

У больных НМРЛ IV стадии с *EGFR*- или *ALK*-негативными карциномами пеметрексед демонстрирует такую же эффективность, как эрлотиниб.

Важной положительной чертой пеметрекседа является его высокая эффективность в качестве поддерживающей терапии больных с местнораспространенным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, у которых не было прогрессирования заболевания после химиотерапии препаратами платины.

Сегодня активно изучаются показания к назначению пеметрекседа при внелегочных локализациях рака – в частности, при раке молочной железы.

Антипиримидины

Пиримидины – гетероциклические соединения, производные которых участвуют во многих важных биологических процессах и широко распространены в живой природе. Такие производные пиримидинов, как цитозин, тимин и урацил, входят в состав нуклеотидов, из которых состоят нуклеиновые кислоты.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) присутствуют в клетках всех живых организмов и участвуют в хранении и передаче наследственной информации.

Пиримидиновое основание урацил (2,4-диоксопиримидин) является компонентом РНК и, как правило, отсутствует в ДНК. В составе нуклеиновых кислот урацил может связываться с аденином.

Название «урацил» придумал немецкий химик Robert Behrend в 1885 г., а итальянец Alberto Ascoli в 1900 г. выделил урацил путем гидролиза дрожжей.

Установлено, что на поверхности Титана, крупнейшего спутника планеты Сатурн, содержится урацил. Данные, полученные из метеорита Мерчисона и миссии «Кассини» на основании анализа соотношения углерода $^{12}C/^{13}C$, позволяют сделать вывод, что урацил имеет внеземное происхождение.

В 1955 г. Abraham Cantarow и Karl E. Paschkis, экспериментируя с культурой клеток первичной гепатомы, установили, что клетки рака печени быстрее накапливают радиоактивный урацил, чем нормальные гепатоциты. Два года спустя в журнале Nature Чарльз Гейдельбергер и соавт. опубликовали статью о новом классе противоопухолевых препаратов – фторпиримидинах (C. Heidelberger, N.K. Chaudhuri, P. Danneberg et al., March 1957. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature 179 (4561): 663-6).

Известно, что фторпиримидины, как и урацил, быстро проникают в клетку и ингибируют процесс деления путем блокирования синтеза ДНК (за счет угнетения фермента тимидилатсинтетазы) и образования структурно несовершенной РНК (за счет внедрения фторурацила в ее структуру).

Внутри клетки фторурацил превращается в несколько активных метаболитов: фтордезоксиуридина монофосфат (FdUMP), фтордезоксиуридина трифосфат (FdUTP) и фторуридина трифосфат (FUTP). Именно эти активные метаболиты нарушают синтез РНК и действие тимидилатсинтазы.

Сегодня препараты фторпиримидинового ряда широко представлены в клинической онкологии (табл. 1).

Среди всех препаратов фторпиримидинового ряда особо следует выделить препарат тегафур, который был синтезирован С.А. Гиллером, академиком Академии наук Латвийской ССР в 1967 г.

Тегафур отличается от 5-фторурацила наличием тетрагидрофурановой группы,

Таблица 1. **Препараты фторпиримидинового ряда**
5-фторурацил
Капецитабин
Тегафур (Фторафур®)
UFT™ (тегафур + урацил)
Orzel™ (тегафур + урацил + фолинат кальция)
S1 (фторафур + хлоргидрокси-дигидропиримидин + оксонат калия)
TS-1 (тегафур, гимерацил, отерацил)
Lonsurf (trifluridine/tipiracil) – смесь нуклеозида и ингибитора тимидинфосфорилазы

Таблица 2. **5-фторурацил и тегафур: основные отличия**

5-фторурацил	Тегафур
Метаболизируется в клетках всего организма	Биоактивация осуществляется в печени и в опухолевой ткани
Т $^1/_2$ – 10 мин (требуется длительная инфузия)	Противоопухолевое действие не менее 24 ч
Не проникает через гематоэнцефалический барьер	Проникает через гематоэнцефалический барьер
Не липофильный	В 250 раз превышает липофильность 5-фторурацила
Низкий комплайенс из-за длительной инфузии	Высокий комплайенс
Требуется госпитализация	Амбулаторный режим
Инвазивное введение	Неинвазивное введение

Справка ЗУ

В Украине тегафур представлен оригинальным лекарственным средством Фторафур® производства международного вертикально-интегрированного предприятия стран Балтии – АО «Гриндекс», Латвия. Фторафур® показан для лечения рака молочной железы, желудка, шейки матки, колоректального рака и кожных лимфом. Применение препарата Фторафур® обосновано отраслевыми стандартами МЗ Украины и имеет фармакоэкономические выгоды (K. Gerasimova et al., 2014).

которая делает препарат липофильным водорастворимым соединением. Липофильная группа способствует проникновению тегафура через клеточные мембраны, включая гематоэнцефалический барьер.

Метаболический путь тегафура зависит от растворимых энзимов тимидин- и уридинфосфорилазы, концентрация которых в опухолях выше, чем в нормальных тканях. Высокий уровень тимидинфосфорилазы в раковых клетках обеспечивает образование 5-фторурацила непосредственно в опухоли.

Благодаря липофильной группе препарат избирательно накапливается в опухолевых тканях и не распространяется во внеклеточное пространство. Это способствует меньшему количеству побочных эффектов со стороны здоровых тканей.

Основные отличия 5-фторурацила и тегафура представлены в таблице 2.

Одним из основных клинических исследований по прямому сравнению эффективности длительной инфузии 5-фторурацила и перорального приема тегафура является исследование Is oral tegafur with leucovorin equivalent to intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in colorectal cancer? (Friberg G., Schilsky R.L. Nat Clin Pract Oncol, 2006; 3(5): 240-1). Сегодня на ресурсе ClinicalTrials.gov есть информация о 90 продолжающихся клинических исследованиях по изучению эффективности тегафура и тегафурсодержащих комбинаций медикаментов при различных локализациях рака.

В Украине антиметаболит тегафур рекомендован для клинического применения при раке шейки матки (приказ МЗ Украины от 02.04.2014 № 236), колоректальном раке (приказ МЗ Украины от 12.07.2016 № 703), раке желудка, раке печени и раке анального канала (приказ МЗ Украины от 17.09.2007 № 554), а также раке молочной железы (приказ МЗ Украины от 29.04.2011 № 247).

Интерес к теме опухолевого метаболизма менялся на протяжении последнего столетия. На основе ранних исследований О. Варбурга было создано фундаментальное учение о различиях метаболизма в нормальной и раковой клетке. Тем не менее этих научных данных оказалось недостаточно, чтобы объяснить канцерогенез с позиций нарушения расщепления и утилизации глюкозы. Интерес к открытым протоонкогенам и генам-супрессорам надолго остановил научные исследования опухолевого метаболизма.

В последние годы снова появился интерес к этой проблеме. Стало ясно, что многие сигнальные пути управляют внутриклеточным обменом веществ, а генетические мутации в этих путях оказывают глубокое влияние на метаболизм макромолекул, изменяя его. Изучение метаболизма рака и воздействие на метаболические пути раковой клетки являются наиболее актуальными и перспективными направлениями современной онкологии.

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

Нове в галузі онкологічних досліджень

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР) є провідною науковою установою, що здійснює фундаментальні онкологічні дослідження в Україні. Щороку ми говоримо про нові наукові здобутки, досягнення в розробці найбільш перспективних напрямів, можливості трансляційної медицини. Про те, яким був минулий рік у роботі ІЕПОР, розповідає директор Інституту, академік НАН України, доктор медичних наук, професор Василь Федорович Чехун.

В.Ф. Чехун

– Якщо говорити глобально, більшість досліджень та розробок ІЕПОР стосуються індивідуалізації лікування онкологічних захворювань. Ми продовжуємо наголошувати на тому, що онкологія має бути пріоритетом у галузі охорони здоров'я нації, а фундаментальні дослідження є невід'ємною складовою та умовою подальшого поступу. Уже сьогодні ІЕПОР може запропонувати цілу низку розробок для впровадження в медичну практику. Попри складні часи, ми наполегливо працюємо та маємо, чим пишатися.

Підбиваючи певні підсумки за останній час, згадаємо ряд найважливіших результатів, одержаних співробітниками інституту в минулому році. Деякі з них стосуються вивчення рівня мікроРНК як важливого фактора в епігенетичній регуляції експресії генів. Комплементарна взаємодія коротких РНК із мікроРНК мішенями забезпечує функціонування кожної клітини. Цей вкрай перспективний напрям досліджень належить до сфери наших наукових інтересів.

Експериментальні дослідження показали, що зміни рівня мікроРНК та їх співвідношення в сироватці крові тварин і тканині карциносаркоми Уокер можуть відігравати провідну роль у процесах взаємовідносин пухлини та організму. Наприклад, найбільш суттєве збільшення рівня онкогенних мікроРНК-10b, 21 та 221 спостерігається в експоненційній та термінальній фазах росту цих пухлин. Водночас зниження рівня експресії онкосупресорних циркулюючих та пухлинних мікроРНК-34, 200в та 320а вказує на пошкодження окремих елементів, які забезпечують стабільність геному. Ми щоразу переконуємося, що аналіз рівнів мікроРНК дозволяє з високою точністю оцінити нинішній стан та прогнозувати перебіг онкологічного процесу.

Одним з механізмів гормональної рефрактерності клітин раку передміхурової залози (РПЗ) є порушення посттранскрипційної регуляції біосинтезу стероїдних гормонів, пов'язаних з експресією мікроРНК-21, а також родини білків, задіяних у процесах проліферації (мікроРНК-133а), епітеліально-мезенхімального переходу (мікроРНК-199а) та формування фенотипу стовбурових пухлинних клітин (мікроРНК-214). Ми встановили, що в клітинах андрогенрезистентної клітинної лінії РПЗ експресія онкогенних мікроРНК-214, 21 та 199а суттєво підвищується, а рівень онкосупресорної мікроРНК-133а, навпаки, спадає. Це свідчить про перспективність подальшого вивчення епігенетичної регуляції рівня білків та гормонів, асоційованих з РПЗ. Ми зможемо використовувати отримані дані для прогнозування чутливості до антиандрогенної терапії та перебігу пухлинної хвороби.

Крім того, нами вперше встановлено, що культивування клітин раку молочної залози (РМЗ) людини в середовищі з артемізином – фактором корекції епігенетичних порушень обміну ендогенного заліза – підвищує експресію онкосупресорних мікроРНК певних типів, тим самим збільшуючи чутливість резистентних пухлинних клітин до цитостатиків.

Нам вдалося ідентифікувати нові молекулярні критерії гетерогенності у хворих на РМЗ III стадії. Ці відмінності пов'язані з особливостями перебігу пухлинного процесу. Зокрема, у клітинах люмінального А та базального підтипів РМЗ виявлена варіабельність експресії мітохондріального рибосомного білка S182. Найбільш високі показники експресії цього білка відзначено у високопроліферуючих пухлинах люмінального А та базального підтипів РМЗ. Також ми вперше виявили, що експресія Na^+/I^--симпортеру (NIS), який відповідає за процеси надходження йоду до клітин та є необхідним компонентом біосинтезу тиреоїдних гормонів, у пухлинній тканині прямо корелює зі стадією захворювання, розвитком метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та залежить від проліферативної активності і адгезивних властивостей пухлинних клітин пацієнток з люмінальним А, люмінальним Б та базальним підтипом РМЗ. Важливо, що загальна 5-річна виживаність хворих на РМЗ люмінального Б та базального підтипів є гіршою за наявності у пухлинах експресії NIS, N-кадгерину і CD44. Отже, показники експресії S182 та NIS можуть використовуватись як додаткові прогностичні критерії для хворих з певними молекулярними підтипами РМЗ, що дозволить удосконалити схеми протипухлинного лікування.

Нова клітинна лінія СОМК, отримана під керівництвом професора Ю.Й. Кудрявця, який, на жаль, місяць тому пішов з життя, зі стромального клітинного компоненту спонтанного РМЗ щура, може широко використовуватись для дослідження біологічних та поведінкових особливостей стромальних клітинних компонентів, пухлиноасоційованих фібробластів, а також у системах кокультивування з пухлинними клітинами для вивчення їх взаємовпливу. Уже досліджено чутливість цієї клітинної лінії до деяких протипухлинних препаратів різного механізму дії, охарактеризовані основні ростові, імунофенотипові та цитогенетичні властивості.

Триває вивчення ролі металовмісних білків у патогенезі найбільш поширених гормонозалежних новоутворень. У дослідженнях під керівництвом доктора біологічних наук Н.Ю. Лук'янової встановлено, що виникнення пухлин молочної та передміхурової залоз супроводжується змінами експресії залізозв'язувального білка лактоферину, який може бути використаний як новий діагностичний та прогностичний маркер для цих захворювань. Цікаво, що найбільші показники експресії лактоферину виявлені в клітинах нормальної передміхурової залози та пухлинних клітинах хворих на РМЗ, низькі (<100 балів) – у клітинах нормальної молочної залози та у клітинах РПЗ. Фіброаденоми молочної залози та аденоми передміхурової залози характеризувалися середнім рівнем експресії лактоферину (від 110 до 160 балів).

Під керівництвом доктора біологічних наук Л.Г. Бучинської встановлено, що 15,8% ендометріоїдних карцином мають анеуплоїдний ДНК-профіль і характеризуються низьким ступенем диференціювання, глибокою інвазією у міометрій та високим проліферативним потенціалом. Порівняно з диплоїдними, анеуплоїдні карциноми відрізняються зниженою кількістю клітин з експресією маркерів епітеліально-мезенхімального переходу і гіперекспресією онкобілка c-myc. Подібна морфогенетична гетерогенність карцином ендометрію є підґрунтям для визначення більш агресивних молекулярних підтипів і свідчить на користь призначення таким хворим персоніфікованого лікування.

Дослідження колективу під керівництвом професора Д.Ф. Глузмана розширили уявлення про зв'язок імунофенотипу хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) з перебігом захворювання. Доведено, що лейкемічні стовбурові клітини при хронічній фазі ХМЛ мають морфоцитологічні ознаки лімфоцитоподібних клітин, є цитохімічно інертними і за імунофенотипом співпадають з поліпотентними стовбуровими клітинами гемопоезу ($CD34^+CD38^+$). Однак у фазі акселерації ХМЛ малодиференційовані клітини-попередники починають експресувати антиген CD38, а у фазі бластної кризи ХМЛ кількість $CD34^+CD38^+$ клітин у кістковому мозку зростає до 20% і більше, причому частина з них демонструє мінімальні ознаки лінійної спрямованості диференціювання. Отже, визначення $CD34^+$-клітин-попередників при ХМЛ може бути критерієм ефективності лікування захворювання. На думку авторів, визначення відсотка бластних клітин у крові й кістковому мозку дозволить здійснити прогностично і клінічно значуще розподілення хронічного мієломоноцитарного лейкозу на три категорії – з урахуванням проліферативного або диспластичного типів захворювання.

Продовжується спостереження за особами, які зазнали опромінення під час аварії на ЧАЕС. Питома вага окремих форм онкогематологічних захворювань, таких як неходжкінські лімфоми (НХЛ), мієлодиспластичний синдром (МДС), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), серед дітей залишається практично на одному рівні впродовж усього післяаварійного періоду. Однак особи, яким на момент аварії було менше 4-х років, становлять найбільш критичну групу: порівняно із загальною групою, у них було діагностовано більше випадків ГЛЛ і ранніх форм ГМЛ. Саме в цієї вікової категорії також спостерігається суттєве збільшення частоти ГЛЛ і НХЛ у структурі онкогематологічних захворювань через 5-9, 10-14 років, а також у віддаленому (25-29 років) періоді після аварії. Це свідчить про тенденцію до поширення патології лімфоїдного паростку кровотворення на тлі збільшення частки хронічних мієлопроліферативних захворювань і рідкісних мієлодиспластичних синдромів.

У дослідженнях, проведених під керівництвом члена-кореспондента НАН України С.П. Сидоренко, уперше розкрито молекулярний механізм, який зумовлює особливості перебігу хронічного лімфолейкозу. Зокрема, доведено роль рецепторів CD150 та CD180 у регуляції сигнальних шляхів у злоякісно трансформованих В-лімфоцитах. Одночасна активація цих двох молекул може призводити до блокування низки сигнальних шляхів (Akt, mTORC1 та MAPK) та пригнічення процесів трансляції, а отже – стримує прогресування захворювання.

Колективом авторів (доктор біологічних наук С.П. Залєток, професор В.О. Шляховенко) отримані нові дані щодо особливостей метаболізму поліамінів та інших біохімічних показників у периферичній крові та лімфоцитах периферичної крові хворих на НХЛ. Деякі з досліджених біохімічних показників (рівень спермідину, путресцину, індекс спермідину/сперміну, активність РНКаз та розподіл клітин за ζ-потенціалом) можуть свідчити про активізацію захворювання, а отже, їх визначення може бути корисним для уточнення діагностики та прогнозу перебігу НХЛ.

Під керівництвом кандидата біологічних наук І.І. Ганусевич на великому за обсягом клінічному матеріалі вдалося вперше довести, що пухлиноасоційовані адипоцити в тканині та кістковому мозку хворих на рак шлунку пов'язані з ростом пухлини, регіонарним і віддаленим метастазуванням. Дисфункціональна жирова тканина є модифікатором мікрооточення пухлини й фактором формування її агресивного фенотипу. Це пов'язано з дефектами в механізмі окисного фосфорилювання, зростанням швидкості генерування супероксидних радикалів та окиснення гуаніну в ДНК, активністю матриксних металопротеїназ у прилеглій до пухлини жировій тканині, які активують низку факторів у пухлині та є важливими чинниками прогресування раку шлунку і прямої кишки.

Варто також відзначити певний прогрес у вивченні механізмів дії лікарських засобів та розробці нових речовин. Під керівництвом члена-кореспондента НАН України С.П. Сидоренко виготовлені зразки тандемного флуоресцентного барвника – аналога PC5(R-PE-Cy5) зі смугою поглинання в діапазоні 560-650 нм та випромінюванням світла в діапазоні 665-680 нм, який за спектральними характеристиками перекривається зі смугою флуоресценції R-фікоеритрину (R-PE). Наразі вже успішно синтезовані кон'югати розробленого барвника з імуноглобуліном G.

Колективом авторів на чолі з кандидатом біологічних наук Г.В. Діденко виділено із середовища росту бактерії *Bacillus subtilis 7025* та досліджено нову водорозчинну лектиноподібну речовину, яка належить до речовин

з низькою токсичністю. У системі *in vitro* виділений лектин проявляє цитотоксичну активність (60-90%) щодо пухлинних клітин різних ліній, у тому числі резистентних до цитостатиків. Отримані дані свідчать про доцільність подальших досліджень потенційної протипухлинної активності цієї речовини.

Під керівництвом професора Г.І. Соляник тривають доклінічні дослідження комбінованого застосування дихлорацетату натрію з метформіном – ця комбінація, на відміну від монорежиму, демонструє високу антигліомну активність. Ефективність комбінованої терапії корелює з підвищенням чутливості гліомних клітин до метформіну на тлі дефіциту глюкози, призводить до значної деполяризації мітохондріальних мембран пухлинних клітин, підвищення рівня продукції активних форм кисню та збільшення відсотка фагоцитуючих клітин у пухлинній тканині. Одержані дані надають підґрунтя для розробки нових схем ефективної терапії гліом.

Колективом авторів (під керівництвом професора М.К. Тернового) одержані результати лікування 26 хворих на злоякісні новоутворення кісток нижніх кінцівок із застосуванням біоміну. Шляхом постійного клінічного, радіологічного та лабораторного моніторингу стану кісткового метаболізму виявлено взаємозв'язок біохімічних маркерів кісткового метаболізму з клінічними проявами. Дослідження остеоінтеграції біоміну у хворих в післяопераційному періоді показало, що застосування бісфосфонату сприяє поліпшенню якості життя хворих з метастатичним ураженням кісток за рахунок знеболювального ефекту та корекції анемії.

У науковому відділі на чолі з членом-кореспондентом НАН України В.Г. Ніколаєвим продовжуються розробки в галузі створення новітніх сорбентів. Минулого року дослідники винайшли оригінальний метод виготовлення ліпід-вуглецевих делігандизуючих гемосорбентів різного походження. Цей метод передбачає ліпофілізацію ефірними оліями поверхні вуглецевих гранул для активації вуглецевої матриці. Отримані таким шляхом гемосорбенти мають підвищений адсорбційний потенціал щодо клітинних отрут та речовин гідрофобної природи. Крім того, створені оригінальні аплікаційні хітозанвуглецеві композити з потужною адсорбційною та протимікробною активністю. Вони мають виразну кровоспинну дію за умов паренхіматозної кровотечі, перспективні як тимчасове покриття після ранньої ексцизії струпу у хворих з важкими термічними травмами, як аплікаційний засіб при пошкодженнях печінки, а також при кровотечах на тлі введення препаратів, які уповільнюють згортання крові.

Минулого року в ІЕПОР уперше створені стабільні суспензії вуглецевих ентеросорбентів. Ця нова форма забезпечує можливість їх введення через зонд при лікуванні гострих кишкових інфекцій, особливо у дітей молодшого віку та при різних патологічних станах, за яких звичайний пероральний прийом ентеросорбентів ускладнений або неможливий.

Триває вивчення властивостей нанокомпозиту Фероплат – про цей новітній препарат, створений українськими науковцями, ми говорили неодноразово. У минулому році було встановлено, що проявом генотоксичної дії цього нанокомпозиту є фрагментація ДНК за рахунок однониткових розривів та міжнуклеосомної деградації. За морфологічними ознаками генотоксична дія нанокомпозиту також характеризується передчасною конденсацією хроматину, появою мікроядер та гіпертрофією ядерець. Важливо, що найбільш виражена генотоксична дія спостерігається у клітинах високого ступеня злоякісності та з фенотипом медикаментозної резистентності.

Окрім цих та інших досліджень, наш Інститут ініціював і провів протягом року низку просвітницьких заходів. Зокрема, у межах соціального проекту «Наука – суспільству» ми підготували цикл науково-просвітницьких лекцій для дітей старшого шкільного віку та студентів. Їх мета – підвищити інформованість щодо онкологічних захворювань, сприяти формуванню навичок здорового способу життя та первинної профілактики раку серед молоді.

У жовтні минулого року чотири проекти, подані вченими наукових установ Національної академії наук України, здобули визнання на VI Міжнародному фестивалі інноваційних проектів Sikorsky Challenge 2017. Одним з фіналістів конкурсу став проект ІЕПОР – новітня адсорбційна вуглецева пов'язка на основі активованих вуглецевих волокнистих матеріалів. Організатор проекту підписав договір із групою вчених Інституту під керівництвом члена-кореспондента НАН України В.Г. Ніколаєва про спільну діяльність щодо розвитку проекту та пошуку партнерів.

І, звичайно, ми продовжуємо докладати значних зусиль для розвитку в Україні трансляційної медицини та індивідуалізованої діагностики раку – про це ми обов'язково поговоримо окремо. Триває міжнародне співробітництво в галузі дослідження протипухлинних вакцин. За минулий рік інститут успішно провів кілька значущих наукових форумів. Справжньою «зіркою» серед них стала Міжнародна наукова конференція «Стовбурові нормальні і пухлинні клітини: відкриття, діагностика і терапія», яка об'єднала в Інституті провідних учених з багатьох країн світу. Отже, незважаючи на всі складнощі, яких так чи інакше не уникнути, ІЕПОР продовжує поступ.

На завершення хочемо привітати колектив ІЕПОР на чолі з директором із визнанням їхніх наукових досягнень на найвищому рівні. Указом Президента України від 28 червня 2017 р. № 168/2017 академіка В.Ф. Чехуна було нагороджено Орденом «За заслуги» II ступеня. Державну премію України в галузі науки і техніки за роботу «Фундаментальні основи реалізації механізмів протипухлинного захисту організму» присуджено колективу авторів Інституту: професорам Н.М. Бережній, Г.П. Потебні, В.Ф. Коноваленку, кандидатам біологічних наук Г.С. Лісовенко та Г.В. Діденку, кандидату медичних наук В.М. Базасю. Крім того, постановою Президії Національної академії наук України доктору біологічних наук Н.Ю. Лук'яновій присвоєно звання «Винахідник року Національної академії наук України». Залишається побажати колективу Інституту подальших успіхів на теренах української науки, адже найцінніше – не нагороди, а реальні наукові досягнення, що стоять за ними та служать людям.

Підготувала ***Катерина Котенко***

АНОНС

Національний інститут раку

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Гепатопанкреатобіліарна хірургія»

24-25 травня 2018 р., м. Київ

Наукова тематика конференції: хірургічне лікування пацієнтів із захворюваннями печінки та підшлункової залози, з місцевими та місцевопоширеними пухлинами гепатопанкреатобіліарної зони і заочеревинного простору, а також з карциноматозом очеревини.

Конференція відбудеться у конгрес-холі «Довженко» готелю Mercure Kyiv Congress за адресою вул. Вадима Гетьмана, 6, м. Київ, 03057.

Оргкомітет
Голова: директор Національного інституту раку Колеснік Олена Олександрівна,
відповідальна особа: Копчак Костянтин Володимирович
e-mail: kvkopchak@icloud.com

АНОНС

Національний інститут раку

Подільський регіональний центр онкології

Науково-практична конференція

«Актуальні питання діагностики та лікування пухлин органів грудної порожнини»

26-27 квітня 2018 р., м. Вінниця

Основні питання програми:
- Епідеміологія пухлин органів грудної порожнини.
- Сучасні методи діагностики пухлин органів грудної порожнини.
- Лікування пухлин трахеї та легень.
- Лікування пухлин плеври та стінки грудної порожнини.
- Лікування пухлин стравоходу та кардіального відділу шлунку.

У конференції візьмуть участь провідні фахівці з Данії, Німеччини, Ізраїлю та України.

Більш детальна інформація на сайті www.prco.com.ua (сторінка «Конференції»)

Всемирный день борьбы против рака

Всемирный день борьбы против рака (World Cancer Day) ежегодно отмечается 4 февраля. Он был учрежден Международным противораковым союзом (UICC) в 2005 г. с целью привлечь внимание общественности к этой глобальной проблеме. Всемирный день борьбы с раком – это еще одна возможность повысить осведомленность населения и медицинских работников в вопросах профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний, в том числе при тесном содействии СМИ. В этом году он проходит под девизом «Мы можем. Я могу», т.е. каждый из нас как совместно с другими людьми, так и индивидуально может внести свой вклад в снижение глобального бремени этого заболевания. Объединение усилий играет важную роль и открывает новые возможности в развитии онкологии [1].

Онкология – одна из наиболее изучаемых областей науки. Ежедневно делаются сотни открытий, способных приблизить человечество к успешному лечению этого заболевания. Поскольку в число приоритетных задач входят профилактика и раннее выявление онкологических заболеваний, ученые всего мира активно изучают возможности скрининга, а также предотвращения опухолевой трансформации, в чем достигнуты определенные успехи. Развитие таких технологий, как машинное обучение и «искусственный интеллект», существенно расширило возможности науки.

В 2017 г. завершился проект «Атлас ракового генома», целью которого была систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению рака. Данный проект является результатом совместной работы Национального института рака и Института исследований генома человека (США).

Рис. 1. Атлас ракового генома в цифрах

Систематизация данных с помощью секвенирования и методов биоинформатики позволила создать многомерную карту ключевых геномных изменений для 33 типов злокачественных новообразований. Образцы, полученные более чем от 11000 пациентов, были исследованы на наличие геномных и молекулярных особенностей опухолевых и соответствующих нормальных тканей (рис. 1).

В ходе масштабной работы было проведено описание геномов, секвенирование, а также анализ полученных данных. Описание генома включало профилирование экспрессии генов, вариации числа копий, метилирование ДНК генома, микро-РНК, генотипирование однонуклеотидного полиморфизма и секвенирование экзонов по меньшей мере 1200 генов, потенциально причастных к развитию опухоли. Путем секвенирования экзонов определялись мутации в ДНК, ассоциированные с определенным типом рака. Полученный массив информации проходил через специальные центры, где проводился анализ данных и разрабатывались инструменты для их визуализации. Это позволило ученым всего мира широко использовать эти данные.

Упомянутый проект сыграл большую роль в развитии современных представлений о биологии онкологических заболеваний, а также стал основой для дальнейших исследований в области ранней диагностики и лечения. В настоящее время любой желающий может ознакомиться с полученными данными на портале Genomics Data Commons [2].

Возможности скрининга онкологических заболеваний

Растущее понимание биологии злокачественных опухолей заставило ученых по-новому взглянуть на генетические мутации у людей с предрасположенностью к различным онкологическим заболеваниям. Знание того, что человек несет мутацию в гене восприимчивости к раку, может улучшить исходы благодаря регулярному скринингу или проведению профилактического оперативного вмешательства. Кроме того, выявление факторов восприимчивости к раку может помочь в выборе тактики лечения и предоставить информацию о планировании семьи.

В 10-15% случаев рак яичника связан с генетическими мутациями, которые передаются по наследству. Например, вероятность развития рака яичника составляет 36% для женщин с мутациями в гене *BRCA1* и 12% – в *BRCA2*. Для сравнения, в общей популяции женщин риск развития рака яичника на протяжении всей жизни составляет всего 1-2%.

У индивидуумов с синдромом Линча значительно повышен риск развития в молодом возрасте колоректального рака, а также злокачественных новообразований эндометрия, яичника, желудка, поджелудочной железы, мочевыводящих путей. Синдром вызван мутациями в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Обычно при подозрении на наличие синдрома Линча тестирование направлено на выявление мутаций в этих пяти генах. Однако в половине случаев мутации в них отсутствуют, что предполагает наличие иных генетических изменений.

Чтобы решить эту проблему, исследователи оценили 25 генов предрасположенности к раку у 1260 человек, у которых предполагался синдром Линча. В 9% случаев присутствовала мутация в одном из 5 вышеперечисленных генов, в то же время у 6% выявлены мутации в других генах предрасположенности к раку. Например, у 15 человек были мутации *BRCA1* или *BRCA2* (связанные с увеличением вероятности развития рака молочной железы, яичника и других видов рака), а у 9 испытуемых была мутация в гене восприимчивости к колоректальному раку. Это исследование показывает, что более обширное генетическое тестирование позволяет получить информацию, которая может быть упущена при ограниченном традиционном тестировании на синдром Линча [3].

Исследователи Онкологического центра Джонса Хопкинса разработали единый анализ крови, который позволяет определить на ранних стадиях наиболее распространенные типы рака и установить первичную локализацию опухоли. Тест CancerSEEK одновременно оценивает уровень восьми онкобелков, а также мутации генов в опухолевой ДНК, циркулирующей в плазме крови. Тест направлен на скрининг восьми распространенных типов злокачественных новообразований, для пяти из которых в настоящее время не разработаны скрининговые методы диагностики. Использование комбинации выбранных биомаркеров потенциально может изменить методику скрининга.

Циркулирующие опухолевые ДНК могут быть высокоспецифичными маркерами. Авторы стремились разработать надежный тест, позволяющий обнаружить по крайней мере одну мутацию в подавляющем большинстве случаев. Фактически небольшое количество отобранных для теста мутаций позволяет минимизировать вероятность получения ложноположительных результатов и сделать тестирование более доступным.

Изначально было изучено несколько сотен генов и 40 белковых маркеров. По результатам исследования была отобрана относительно небольшая группа высокоселективных маркеров: 16 генов и 8 белков. Разработчики настаивают на том, что этот молекулярный тест направлен исключительно на скрининг онкологических заболеваний и, следовательно, отличается от других молекулярных тестов, которые проводят анализ большого количества генов для определения терапевтических мишеней.

Среди 812 здоровых добровольцев тест дал только семь ложноположительных результатов, продемонстрировав специфичность >99%. В исследовании также приняли участие 1005 пациентов с неметастатическим раком яичника, печени, желудка, поджелудочной железы, пищевода, колоректальной области, легкого или молочной железы I-III стадии. В среднем чувствительность составляла 70% и варьировалась от 98% для рака яичника до 33% для рака молочной железы. В случае злокачественных новообразований яичника, печени, желудка, поджелудочной железы и пищевода, для которых скрининговые тесты еще не разработаны, чувствительность варьировалась в пределах 69-98%.

Новизна метода заключается в том, что выявление различных мутаций ДНК сочетается в нем с измерением уровня нескольких белков. Еще один новый аспект – применение машинного обучения дает возможность точно определить местоположение опухоли у 83% пациентов. Этот тест представляет собой следующий шаг в изменении фокуса в сторону ранней диагностики заболеваний, что, по мнению исследователей, будет иметь решающее значение для снижения смертности от онкологических заболеваний в долгосрочной перспективе [4].

Исследователи из Великобритании обнаружили, что у пациентов с меланомой определение опухолевой ДНК в крови помогает спрогнозировать вероятность рецидива заболевания. Опубликованные в Annals of

Oncology результаты позволят выявить пациентов, которые в наибольшей степени подвержены риску рецидива, а также тех, кто способен извлечь наибольшую пользу от проведения иммунотерапии.

Исследователи Манчестерского института рака при содействии Фонда Christie NHS Foundation изучили образцы крови, взятые после операции у 161 пациента с меланомой II и III стадии. Затем они искали мутации в двух генах – *BRAF* и *NRAS*, которые встречаются в 70% случаев при меланоме. Пятилетняя выживаемость пациентов с мутацией в обоих генах составила 33%, тогда как выживаемость пациентов без мутации – 65%. Результаты также показали, что у пациентов с мутацией в обоих генах меланома рецидивирует в течение года после операции гораздо чаще.

Возможность разработать систему, способную спрогнозировать вероятность рецидива заболевания, очень важна для пациентов. Исследования, подобные этому, показывают, что для некоторых видов рака решения могут зависеть от наличия опухолевой ДНК в крови. Если последующие исследования подтвердят эффективность подобного теста при выборе тактики лечения, это сыграет определенную роль в терапии распространенной меланомы [5].

Новые возможности в хирургии и интраоперационной диагностике

Одним из основных направлений лечения онкологических заболеваний остается хирургия. В мире активно используются и внедряются 3D-технологии для оптимизации хирургического процесса при технически сложных оперативных вмешательствах. 3D-модели опухоли и окружающей ее ткани в натуральную величину позволяют продумать ход операции до мельчайших деталей. Используя криогенику и технологии 3D-печати, команда исследователей придумала средство для создания структур мягких тканей, которые копируют мягкие органы, такие как человеческий мозг и легкие. Полученный продукт можно применять в медицинских процедурах, которые требуют регенерации ткани, а также для копирования органов.

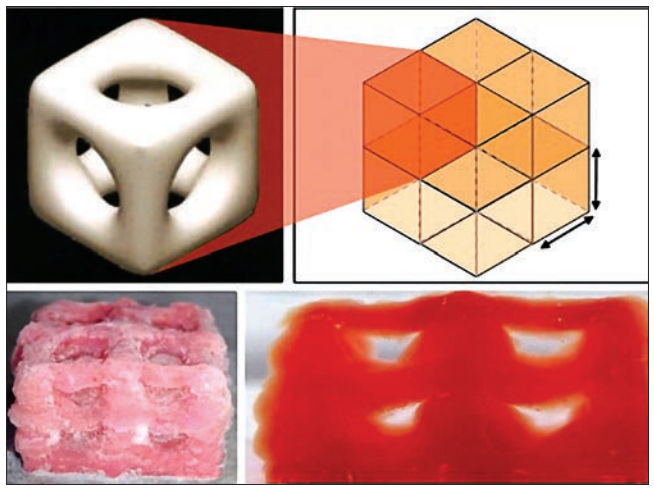


Рис. 2. 3D-технологии печати мягких тканей

Процесс создания структур мягких тканей включает использование твердой двуокиси углерода (сухого льда) в качестве охлаждающего агента гидрогелевых чернил 3D-принтера (рис. 2). Механизм трехмерной печати остается прежним, но создаваемый объект, оттаивая, становится мягким, подобно тканям человеческого организма. При этом структуры не разрушаются под собственным весом, что очень важно, поскольку до сих пор эту проблему решить не удавалось.

Структуры мягких тканей, создаваемые при помощи новой технологии, соответствуют некоторым тканям человеческого тела, таким как мозг и легкие. Следовательно, эти структуры могут использоваться в качестве «строительных лесов», т.е. как шаблоны для человеческих органов, нуждающихся в регенерации тканей.

Ученые утверждают, что путем «посева» пористых лесов с клетками поврежденные части тела могут легко восстановиться. Кроме того, отторжение тканей больше не будет проблемой, поскольку процедура не предполагает трансплантации.

Техника была проверена на коже человека, исследователи посеяли трехмерные печатные структуры с дермальными клетками фибробластов, и это привело к регенерации соединительной ткани кожи. Положительный результат исследования позволит выявить и другие возможности этой технологии.

Перспективным является то, что трехмерные печатные структуры мягких тканей могут быть признаны эффективным методом восстановления нейронных клеток в головном и спинном мозге, а также других тканей. С другой стороны, копии определенных частей тела или целых органов могут быть использованы при обучении хирургов [6].

Роботизированная хирургия активно используется во всем мире, позволяя интегрировать знания хирурга и высокоточные технологии. Согласно результатам исследования, опубликованным в марте 2017 г., биосовместимая система 3D-навигации, работающая в ближнем инфракрасном диапазоне, способна улучшить классическую и роботизированную хирургию благодаря беспрепятственному 3D-отслеживанию повышенной точности. Применение этой системы в данный момент ограниченно, но она продемонстрировала отслеживание тканей и хирургических инструментов с точностью до миллиметра в тестах *ex vivo*, а также на первом автоматическом роботе (STAR) при наложении швов.

Работа 3D-навигационной системы осуществляется с помощью инфракрасных флуоресцентных (NIRF) маркеров, а также с использованием робототехнических средств. В ходе исследования сравнивалась ее точность со стандартными методами оптического слежения. На скорости 1 мм/с команда исследователей наблюдала точность в 1,61 мм, которая снижалась до 1,71 мм, когда маркеры были покрыты кровью и тканью.

Основная проблема в хирургии мягких тканей заключается в том, что ткань-мишень перемещается и деформируется, видимость ухудшается за счет крови или других тканей, что затрудняет дифференциацию необходимого объекта от окружающей ткани. Эта инновационная разработка позволит добиться более точного отслеживания инструментов и тканей в операционном поле [7].

Не секрет, что миниинвазивная хирургия интенсивно развивается. Однако инструменты, используемые при таких операциях, не обеспечивают тактильной обратной связи, и хирург, работая на расстоянии, не способен адекватно оценить силу воздействия. Учредители SensOR Medical Laboratories из Торонто разработали инновационную чувствительную электрическую пленку Force Film, которая используется для покрытия хирургических инструментов и дает хирургам возможность «чувствовать» прикосновение.

Один из основателей лаборатории, доктор Роберт Брукс Наша, отметил, что основная цель этого изобретения – повышение безопасности операций. Ошибки врачей занимают третье место среди причин смертности. Около 12% ошибок возникают вследствие неправильного приложения силы к определенному инструменту во время операции.

Сенсорное устройство SensOR (рис. 3) подключается к любому лапароскопическому инструменту и отсоединяется, не повреждая его. Данные передаются по беспроводной сети в режиме реального времени и в виде интуитивной визуальной обратной связи накладываются на эндоскопический монитор. Одновременно можно отслеживать силу воздействия нескольких инструментов, что позволяет хирургам быстро «чувствовать» безопасный уровень силы, необходимый для той или иной манипуляции. Данный продукт удобен в использовании и обеспечивает высокую надежность. Одной из основных задач при создании устройства было сделать его максимально ненавязчивым для хирурга, не ставя под угрозу первоначальную функцию

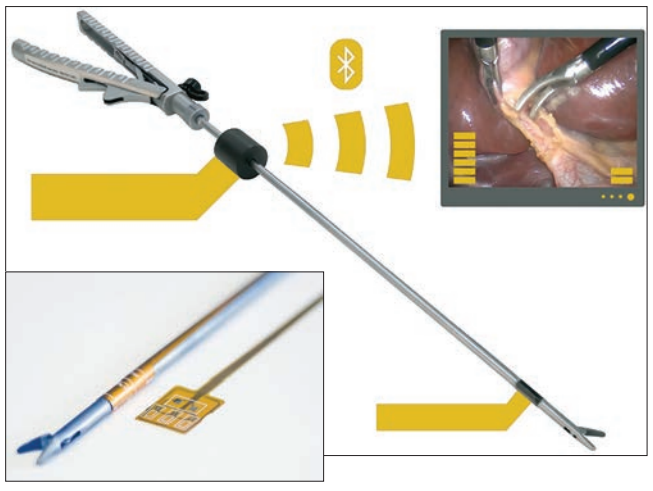


Рис. 3. Устройство SensOR

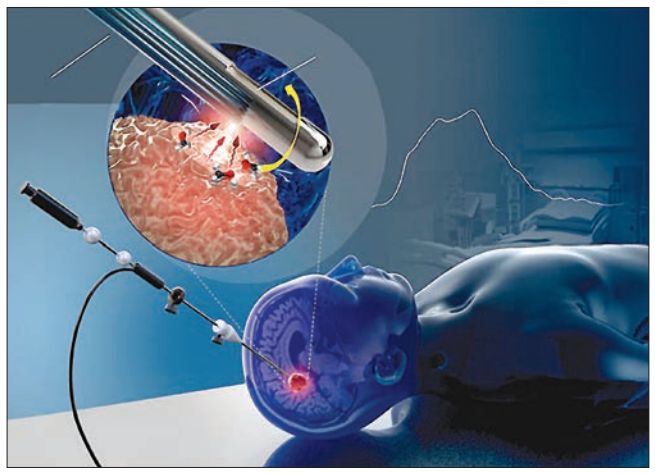


Рис. 4. Зонд Raman для быстрой интраоперационной диагностики

инструмента. Устройство эластичное и легкое, и поэтому подходит для троакаров. Высококачественные материалы и электроника обеспечивают высокую точность и надежность самого устройства даже после стерилизации в автоклаве. Возможность быстрой корректировки действий и оценки качества в процессе работы достигнута благодаря плодотворному сотрудничеству с командой хирургов.

В перспективе планируется привлекать искусственный интеллект для того, чтобы устройство могло распознавать вид оперативного вмешательства и использовать данные предыдущих операций о силе воздействия, а также пределах безопасности для определенных тканей, для корректировки ошибочных действий врача в режиме реального времени. Платформа SensOR призвана свести к минимуму число медицинских ошибок, связанных с миниинвазивной хирургией, что потенциально сделает операцию более безопасной для миллионов пациентов [8].

Многообещающим направлением остается возможность быстрой интраоперационной диагностики злокачественных клеток. Новая интегрированная система биопсии, механизм которой основан на спектроскопии спонтанного комбинационного рассеяния света (известного также как эффект Рамана), позволит получить данные о раке *in situ*. Метод рамановской спектроскопии заключается в измерении уникальных молекулярных сигнатур и, в отличие от визуального контроля или МРТ-сопровождения операций, позволяет произвести точную идентификацию ткани, пораженной злокачественными клетками. Устройство представляет собой интегрированный зонд Raman, встроенный в коммерчески доступную систему биопсии. Технология дает возможность проводить анализ опухоли до забора ткани без нарушения рабочего процесса. Высоковолновая рамановская спектроскопия обладает чувствительностью и специфичностью 80 и 90% соответственно, хорошо себя показала даже при количестве раковых клеток *in situ* >60% (рис. 4) [9].

Другое устройство анализирует дым, который выделяется во время того, как коагуляционный нож разрезает или прижигает ткань, и сразу же определяет, есть в удаляемой ткани опухолевые клетки или нет.

Используя масс-спектрометрию для определения состава ткани, превращающейся в аэрозоль, химик Zoltan Takats совместно с коллегами из Имперского колледжа в Лондоне и других учреждений обнаружил, что можно за считаные секунды определить, является ли ткань злокачественной. Липиды в выделяемом дыме при горении различных типов тканей имеют характерные признаки.

Исследователи назвали разработку «умный скальпель», или iKnife. До сих пор хирурги были вынуждены делать перерывы во время операции, чтобы дождаться от лаборатории результатов патогистологического исследования. На это уходило длительное время. Теперь хирург с iKnife может почти мгновенно узнать, с какой тканью он имеет дело, и сразу принимать решение по поводу дальнейших действий.

Стремясь показать, как работает технология iKnife, команда хирургов проанализировала несколько тысяч образцов злокачественных и нормальных тканей, взятых у 302 пациентов, и создала базу данных по их характерным признакам. Затем умные скальпели раздали хирургам, которые зафиксировали данные по дыму в ходе 91 операции. Изучив характерные признаки,

Продолжение на стр. 22.

Всемирный день борьбы против рака

Продолжение. Начало на стр. 20.

исследователи обнаружили, что могут определить разницу между больными и здоровыми тканями, а также между различными типами рака.

Образцы также анализировали с использованием традиционных методов выявления патологии, и оказалось, что iKnife (рис. 5) показал правильные результаты со стопроцентной точностью.

Рис. 5. Устройство «умный скальпель», или iKnife

У этой технологии есть некоторые ограничения. Так, возникают сложности при применении прибора в ходе работы с тканями, которые плохо образуют дым: это в основном кожный покров и костные ткани. Однако iKnife может оказаться полезным для хирургов, которые чаще используют режущий и прижигающий инструмент, например, при проведении операций на молочной железе [10].

Реабилитация пациентов

Пациенты, перенесшие онкологическое заболевание, часто страдают от хронической усталости, и ученые предполагают, что воздействие яркого белого света даст возможность восстановить у них режим сна и бодрствования. В ходе одного из исследований в течение месяца 44 перенесших рак человека каждое утро 30 минут пребывали вблизи световой коробки. Пациенты были случайным образом разделены на группы, в одной из которых терапия проводилась с использованием яркого белого света, во второй – тусклого красного.

Более чем у половины участников исследования эффективность сна была снижена. Через месяц световой терапии у 86% представителей первой группы эффективность сна нормализовалась, в то время как у 79% людей во второй группе она по-прежнему оставалась низкой. По мнению авторов исследования, яркий белый свет помогает перенастроить биологические часы и восстановить циркадный ритм, при котором организм отдыхает ночью и бодрствует в течение дня.

Пациенты, которые большую часть дня находятся в помещении, могут не получать достаточно яркого света для того, чтобы синхронизировать биологические ритмы. Учитывая, что световое воздействие снаружи обычно намного ярче, чем в помещении, добавление искусственного яркого света в утренние часы поможет уменьшить усталость и улучшить качество сна.

Через три недели по окончании исследования участвовавших в нем пациентов снова подвергли контролю, по результатам которого выяснилось, что качество сна в первой группе существенно снизилось. Это говорит о том, что для стойкого эффекта может потребоваться постоянная терапия.

Преимуществом исследования является то, что в него были включены люди с различными типами рака, в том числе со злокачественными новообразованиями крови, опухолями молочной железы и гинекологическими онкологическими заболеваниями. Предполагается, что механизмы, лежащие в основе нарушений сна, во многом схожи. Таким образом, световая терапия может проводиться при многих типах рака. Пациенты, не имеющие доступа к световой коробке (рис. 6), могут получить аналогичный эффект путем длительного пребывания на улице в дневное время и поддержания максимально яркого освещения в помещении по утрам [11].

Потенциал виртуальной реальности уже давно изучается в качестве обезболивающего во время медицинских процедур, а также у пациентов с хронической болью. Виртуальная реальность представляет собой захватывающую искусственную среду. Согласно последним исследованиям, она способна облегчить боль, а также снизить беспокойство пациентов. Spiegel и соавт. в Медицинском центре Cedars-Sinai изучали эту технологию и пришли к выводу, что она снижает выраженность болевых ощущений.

Группа ученых провела исследование, результаты которого были опубликованы в 2017 г. В нем приняли участие 100 пациентов, страдающих от желудочно-кишечной, сердечной, неврологической и послеоперационной боли. Пятьдесят пациентов пересматривали 15-минутное видео с элементами природы (горы и пр.) в сопровождении успокаивающей музыки. Другие 50 пациентов использовали очки виртуальной реальности в ходе 15-минутной анимированной игры под названием Pain RelieVR, которая была специально разработана для лечения пациентов с ограниченной подвижностью. Исследование показало, что у наблюдавших за природой пациентов отмечалось 13%-ное снижение болевых ощущений при оценке по визуально-аналоговой шкале, в то время как у тех, кто использовал очки виртуальной реальности, выраженность боли снижалась на 24%. Таким образом, дополнительные методы управления болью, такие как виртуальная реальность, имеют большие перспективы для сокращения применения опиоидов в клинической практике [12].

Рис. 6. Световая коробка для нормализации биологических ритмов

Искусственный интеллект – новые возможности в онкологии

На сегодняшний день благодаря техническим достижениям исследования в области рака предоставляют информацию невероятно быстрыми темпами, бросая вызов даже наиболее компетентным врачам, использующим новейшие данные для значительного улучшения ухода за пациентами. Примером является последняя информация о геноме рака: обнаружены миллионы молекулярных изменений, которые влияют на рост опухолевых клеток, а также могут отвечать за резистентность к терапии.

Было подсчитано, что врач должен читать 29 часов в течение рабочего дня, чтобы оставаться в курсе новых медицинских исследований. Кроме того, каждый год количество медицинской литературы увеличивается за счет удвоения объема информации. Это приводит к длительным поискам нужных данных, причем не всегда успешным. Соответственно, должен быть способ интегрировать имеющиеся знания, чтобы предоставить пациентам наилучшую помощь.

Одно из таких решений появилось в 1956 г. благодаря разработке технологии искусственного интеллекта. Одним из ведущих представителей когнитивных технологий является суперкомпьютер Watson компании IBM, который способен к «размышлению» и обработке огромного объема литературы, доступной для научного сообщества. Такая технология поможет установить связь между всеми данными, необходимыми для ответа на сложные медицинские вопросы в очень короткие сроки. Кроме того, такая система может обрабатывать всю опубликованную научную информацию, начиная с клинических данных каждого отдельного пациента и заканчивая основанным на доказательствах персонализированным лечением. К примеру, Watson for Genomics ежемесячно перерабатывает данные около 10 000 научных статей и 100 новых клинических исследований.

По одному из сценариев, клиницист может тренировать Watson for Oncology, предоставляя информацию о характеристиках опухоли, сопутствующих заболеваниях и добавляя любые конкретные пожелания от пациента. Основываясь на этой информации, а также на данных любых национальных и международных руководств, когнитивный компьютер сможет составить список возможных терапевтических опций. Кроме того, можно будет адаптировать предложения к определенным ограничениям. Так, в некоторых странах может потребоваться от 4 мес до 2 лет для поступления нового медицинского препарата на фармацевтический рынок, и компьютер будет учитывать это. Наконец, такая технология способна также оценить критерии включения того или иного пациента в возможные клинические исследования или его исключения из них и найти соответствующий список исследований, в которых пациент может участвовать.

Эти и многие другие возможности стали реальными благодаря сотрудничеству между исследователями компании IBM и онкологическим центром Memorial Sloan-Kettering, которые также обучили Watson тому, как принимать решение при проведении консилиума врачей. На конференции в Сан-Антонио в 2016 г. были представлены результаты двойного слепого исследования с участием 638 пациентов, в котором сравнивались решения, принятые группой врачей в Манипальском онкологическом центре (Индия), и результаты, полученные при обработке информации платформой Watson. Невероятно, но 90% рекомендаций, предложенных Watson, согласуются с рекомендациями консилиума врачей.

Это открывает новые возможности для крупных онкологических центров, где из-за ограничений во времени вопросы о лечении не могут быть вынесены на общее обсуждение. Исследователи из Индии, тестировавшие Watson, отметили, что работа с этой платформой была несложной. Проанализировав примерно за 40 с все клинические данные, результаты лабораторных исследований и комментарии врачей, Watson предоставил предложения о тактике лечения, а также научное обоснование для каждого из них.

Несколько онкологических центров, преимущественно в США, уже работают с этими платформами и совершенствуют возможности таких когнитивных компьютеров. Действительно, Watson развивается с невероятной скоростью, в частности в направлении проекта генома онкологических заболеваний. Партнерство Массачусетского технологического института, Гарвардского университета и компании IBM позволит провести полный анализ генома рака пациента при помощи компьютера, и в дальнейшем все данные будут обработаны для создания наилучших вариантов лечения. Невероятный потенциал этих технологий заключается в том, что они могут дополнительно самообучаться и совершенствоваться по мере поступления новых данных [13].

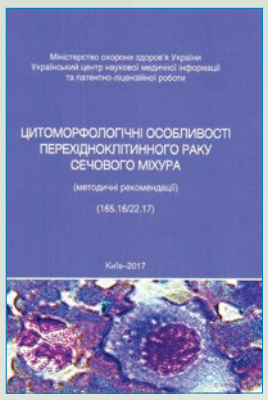
Watson можно применять и в других направлениях, в том числе в радиологии, где он будет обрабатывать данные тысячи радиологических снимков и обнаруживать те, что содержат информацию о патологии. Более того, Watson в дальнейшем сможет выявлять опухолевые клетки в гистологических образцах. Искусственный интеллект позволит уменьшить нагрузку на врачей в рутинной работе и высвободит им время для работы с пациентами и проведения исследований [14].

Литература

1. http://www.worldcancerday.org
2. https://cancergenome.nih.go
3. www.asco.org
4. Cohen J.D. et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science, 2018.
5. www.sciencedaily.com
6. Victorino C. 3D-printing, cryogenics create soft tissue to replicate brain, lungs, regenerate damaged parts, 2018.
7. Decker R., Shademan A., Opfermann J. et al. A biocompatible near-infrared 3D tracking system. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2017.
8. www.medgadget.com
9. Desroches J. et al. A new method using Raman spectroscopy for in vivo targeted brain cancer tissue biopsy. Scientific Reports vol. 8, Article № 1792; 2018.
10. Brown E. iKnife' device analyzes surgical smoke to ID cancers, 2013.
11. Wu L.M. et al. The effect of systematic light exposure on sleep in a mixed group of fatigued cancer survivors. J Clin Sleep Med, 2018.
12. www.forbes.com
13. Pennic J. IBM Watson, American Cancer Society partner to create virtual cancer health advisor, 2016.
14. Curioni-Fontecedro A. A new era of oncology through artificial intelligence, 2017.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

До уваги фахівців

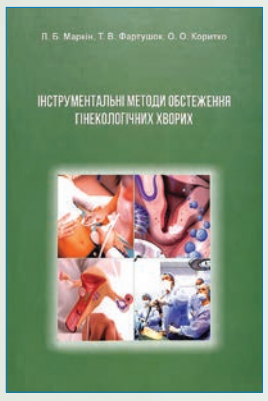


Цитоморфологічні особливості перехідноклітинного раку сечового міхура: методичні рекомендації / Нац. ін-т раку, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи; уклад.: Л.С. Болгова [та ін.]. – Київ, 2017. – 20 с.: іл.

Наразі в Україні метод цитологічного дослідження сечі не застосовується як скринінговий тест для пацієнтів із груп ризику та для моніторингу в процесі лікування й визначення рецидиву раку сечового міхура. Дані літератури свідчать про наявність досліджень, присвячених цитоморфологічним ознакам раку сечового міхура. Але в них недостатньо висвітлені розмірні параметри пухлинних клітин, що мають особливе діагностичне значення при цій нозологічній формі. Цікавим є те, що до перших клінічних симптомів – гематурії, дизуричних розладів – у сечі вже можуть бути виявлені ракові клітини.

Інновація методичних рекомендацій полягає у визначенні особливостей розмірних параметрів пухлинних клітин раку сечового міхура, що сприятиме уточненню цитоморфології цього захворювання й підвищенню ефективності його цитологічної діагностики, а також може вважатися скринінговим тестом та важливим показником контролю ефективності лікування.

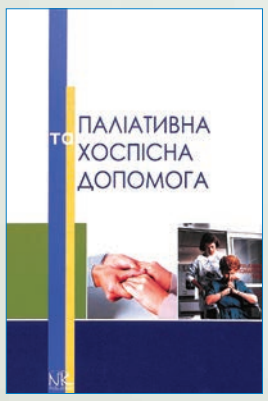
Методичні рекомендації призначені для лікарів, які проводять цитологічну діагностику, патологоанатомів, урологів, онкологів, терапевтів.



Маркін Л.Б. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих / Л.Б. Маркін, Т.В. Фартушок, О.О. Коритко. – Львів: ЗУКЦ, 2017. – 392 с.: іл.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що кожна четверта жінка має патологію шийки матки, при цьому у 20% невагітних і 40% вагітних діагностується наявність передракового стану шийки матки. В останні десятиліття значно зросла патологія ендо- та міометрію запального й гормонального характеру. У виданні можна знайти інформацію про сучасні інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих; наведено показання, протипоказання, опис набору інструментів і техніки проведення, а також ускладнення, пов'язані з тими чи іншими інструментальними методами обстеження гінекологічних хворих. Особливу увагу приділено техніці проведення кожного з інструментальних методів обстеження гінекологічних хворих.

Автори сподіваються, що робота зацікавить лікарів акушерів-гінекологів, інтернів, студентів старших курсів вищих медичних навчальних закладів, курсантів та аспірантів.



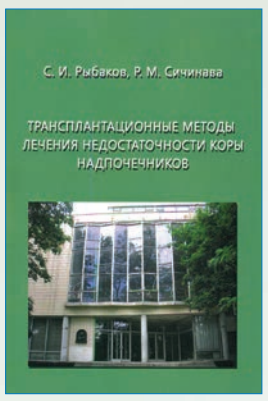
Паліативна та хоспісна допомога: підручник / Ю.В. Вороненко [та ін.]; ред.: Ю.В. Вороненко, Ю.І. Губський; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 392 с.: табл., іл.

Підручник містить систематизоване викладення курсу паліативної та хоспісної допомоги, включаючи питання організації й надання госпітальної та амбулаторної допомоги паліативним пацієнтам у світі та в Україні. Висвітлено сучасні підходи і кращий міжнародний і національний досвід надання паліативної та хоспісної медичної допомоги інкурабельним хворим з онкологічними, серцево-судинними та іншими хронічними неінфекційними захворюваннями, а також пацієнтам у термінальних стадіях ВІЛ-інфекції/СНІДу та туберкульозу. Розглядаються особливості надання паліативної та хоспісної допомоги в спеціалізованих стаціонарах, а також сімейними лікарями в амбулаторних умовах.

Підручник складений для студентів вищих медичних навчальних закладів і буде також використаний у системі післядипломної освіти інтернів та підвищення кваліфікації лікарів загальної практики – сімейних лікарів, онкологів, терапевтів, геріатрів, педіатрів та лікарів інших спеціальностей закладів охорони здоров'я.

НАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

Бібліотека онколога



Рыбаков С.И. Трансплантационные методы лечения недостаточности коры надпочечников: монография / С.И. Рыбаков, Р.М. Сичинава. – Харьков: Права людини, 2017. – 184 с.: табл., ил.

В клинической практике наблюдается значительный рост числа случаев недостаточности коркового вещества надпочечных желез – как первичной, так и вторичной. Помимо болезни Аддисона, хронический гипокортицизм развивается при ряде аутоиммунных, опухолевых, инфекционных, паразитарных, инфильтративных заболеваний надпочечников, в результате некоторых генетически обусловленных нарушений гормоногенеза, после нейрохирургических вмешательств или облучения гипофиза, при некоторых гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, длительных истощающих соматических заболеваниях. Особую категорию представляют собой больные, полностью лишенные адренокортикальной ткани в результате тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко – Кушинга, опухолей надпочечников, некоторых гормонозависимых опухолей яичников, молочной железы, злокачественных форм гипертонии и т.д.

Существующие методы лечения гипокортицизма синтетическими глюко- и минералокортикоидными гормонами не всегда эффективны и сопровождаются частыми осложнениями. Предложен новый метод лечения хронической недостаточности коры надпочечников путем трансплантации органных и клеточных культур надпочечников человеческого плода и новорожденных поросят. В результате трансплантации наблюдается клиническая компенсация гипокортицизма длительностью до 6-9 мес, сопровождающаяся возможностью значительного снижения объемов заместительной терапии кортикостероидами. Параллельно происходит улучшение показателей гормональной обеспеченности организма в виде нормализации уровней гормонов в крови и моче. Метод прост для выполнения, воспроизводим, не сопровождается осложнениями.

Материал может быть полезен врачам-эндокринологам, трансплантологам, пульмонологам, гематологам, ортопедам, научным работникам.

Сучасна цитоморфологічна диференційна діагностика аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного мезотелію: методичні рекомендації / Нац. ін-т раку, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи; уклад.: Л.С. Болгова [та ін.]. – Київ: КІМ, 2017. – 22 с.: іл.

Цитологічна діагностика плевральних та перитонеальних ексудатів залишається одним зі складних питань у клінічній онкології, що потребує додаткових досліджень з використанням сучасних морфологічних методів.

У методичних рекомендаціях подана найбільш раціональна панель моноклональних антитіл проти клону епітеліального антигена, раково-ембріонального антигена, цитокератину 5/6, епітеліально-мембранного антигена, ядерного білка, представника родини транскрипційних факторів, протеїну пухлини Вільмса 1. Визначені цитоморфологічні ознаки клітин аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного мезотелію узагальнені у вигляді таблиці та дають змогу ідентифікувати ці хвороби на всіх етапах обстеження пацієнта. За допомогою методу визначення морфофункціональних типів ядерцевих організаторів можна диференціювати доброякісний та злоякісний характер ураження мезотеліальних оболонок.

Методичні рекомендації призначені для лікарів, які здійснюють цитологічні дослідження, патологоанатомів, онкологів, науковців.

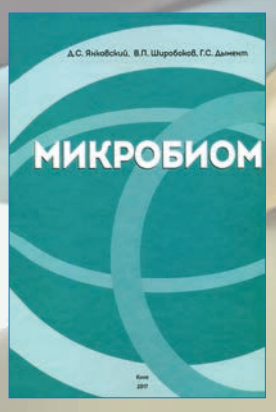
Алгоритми хірургічного лікування хворих на колоректальний рак із синхронним метастатичним ураженням печінки: методичні рекомендації / Нац. ін-т раку, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи; уклад.: О.О. Колеснік [та ін.]. – Київ: Логос, 2017. – 29 с.: табл., іл.

Незважаючи на успіхи системної терапії, хірургічне лікування синхронного метастатичного ураження печінки при колоректальному раку залишається найефективнішим методом, що достовірно подовжує життя таких пацієнтів. Наразі існують рекомендації провідних міжнародних онкологічних організацій з визначення тактики лікування цих хворих: NICE 2014, BSG 2008, SSAT 2014, ESMO 2014, SIGN 2011, NCCNv2 2015. Однак відсутній консенсус щодо персоніфікованого вибору оптимального хірургічного алгоритму резекції первинної пухлини товстої кишки та резекції печінки із синхронними метастазами.

Крім того, більшість метааналізів і досліджень кореляційного зв'язку незалежних прогностичних маркерів перебігу захворювання й ускладнень хірургічного лікування хворих на колоректальний рак із синхронним метастатичним ураженням печінки є гетерогенними щодо критеріїв варіантів мультидисциплінарного лікування хворих.

За допомогою порівняння ефективності одномоментних і двохетапних резекцій первинної пухлини товстого кишечника та печінки, визначення показань до виконання великих та малих резекцій печінки в умовах одномоментної хірургічної тактики, обґрунтування доцільності врахування маркерів несприятливого прогнозу виживаності удосконалено алгоритм хірургічного лікування хворих на колоректальний рак із синхронним метастатичним ураженням печінки.

Методичні рекомендації призначені для онкологів та онкохірургів, що працюють у спеціалізованих центрах України.



Янковский Д.С. Микробиом: монография / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Г.С. Дымент. – Киев, 2017. – 640 с.: іл., табл.

В монографии рассмотрены различные стороны жизнедеятельности уникального микробного сообщества планеты как доминирующего звена биосферы и среды обитания других организмов, в том числе человека. Приведен анализ современных достижений в области изучения микробиома человека. Рассмотрены современные представления о составе и функциях симбиотической микробиоты человека и ее роли в поддержании здоровья. Большое внимание уделено первичному формированию микробиома и его изменениям в онтогенезе. Исследование роли микробиома в развитии рака сегодня находится в начальной стадии. Однако результаты проведенных исследований уже позволяют сделать вывод о том, что микробиом в зависимости от его состояния может способствовать или противодействовать канцерогенезу. Дана характеристика средств, используемых для профилактики нарушений микробиома и его восстановления при различных формах патологии.

Возрастает интерес к результатам исследований противоопухолевой активности пробиотиков. Предполагаемая роль пробиотиков в профилактике злокачественных опухолей, особенно вызванных биологическими агентами, является весьма актуальным вопросом как с теоретической, так и с практической точки зрения. Такой способ профилактики может оказаться достаточно эффективным и привести к существенному снижению заболеваемости, инвалидизации и смертности от онкологических заболеваний.

Приведены результаты многолетних исследований авторов в области разработки средств пробиотического воздействия на основе пробиотических микроорганизмов и глинистых сорбентов.

Широкий спектр тем, рассматриваемых в книге, будет представлять интерес как для специалистов в области наук, связанных с изучением микробного мира и вопросов эволюции биосферы, так и для тех, кто занимается реализацией практических мероприятий, в том числе направленных на улучшение здоровья человека.

Підготовлено за підтримки Національної наукової медичної бібліотеки України

IPSEN: инновации для здоровья пациентов

Innovation for patient care

Французская компания Ipsen успешно работает на фармацевтическом рынке Украины с 1992 г., ее продукция заслуженно пользуется доверием врачей и пациентов. Онкология является одним из стратегических направлений Ipsen, и подтверждением тому служат результаты недавних исследований инновационного таргетного препарата кабозантиниба. О выходе кабозантиниба на фармрынок Украины и других перспективных разработках компании рассказывает глава представительства Ipsen Pharma в Украине и Молдове Владимир Игнатов.

В. Игнатов

? Когда в Украине будет доступен кабозантиниб и по каким показаниям?

– Кабозантиниб – ингибитор тирозинкиназы нового поколения, предназначенный для перорального приема 1 раз в день. Это первый и единственный таргетный препарат, который одновременно увеличивает общую выживаемость, частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования у пациентов с почечноклеточной карциномой (ПКК).

В настоящее время кабозантиниб проходит процедуру ускоренной регистрации, и мы надеемся, что уже во II квартале текущего года он будет зарегистрирован в Украине, а в III квартале станет доступным для клинического применения. Первоначально препарат будет одобрен для лечения рака почки в качестве второй линии терапии. На основании результатов исследования II фазы CABOSUN в декабре 2017 г. кабозантиниб был одобрен в США в качестве первой линии терапии рака почки. В ближайшее время ожидается одобрение препарата еще по одному показанию – лечение распространенной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Не секрет, что все инновационные высокоэффективные препараты весьма недешевы. В развитых странах эти лекарственные средства достаточно быстро попадают в списки реимбурсации и госпитальных закупок. Мы со своей стороны будем прилагать максимум усилий, чтобы украинские пациенты получили препарат по как можно более доступной цене.

? Какие инновационные молекулы Ipsen находятся в клинической фазе разработки?

– На протяжении многих лет Ipsen является лидером в области разработки токсинов, поэтому очередной технологический прорыв, вероятнее всего, можно ожидать именно в этом направлении.

Вот уже три десятилетия ученые компании Ipsen исследуют механизмы действия и возможное применение ботулотоксина типа А. Этот комплексный протеин представляет собой мощный нейротоксин, который вырабатывается бактериями *Clostridium botulinum*. Ботулотоксин в частности используют при лечении спастичности. Благодаря своим свойствам он может применяться для лечения спастичности различной этиологии. Эта уникальная молекула имеет потенциал для широкого использования в терапевтических целях во многих областях: главным образом в неврологии, но также и в онкологии, эндокринологии и эстетической медицине.

? Помимо кабозантиниба, какие продукты Ipsen востребованы сегодня в онкологии?

– Соматулин (ланреотид, длительно действующий аналог соматостатина) является ведущим препаратом в лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО). НЭО – достаточно разнородная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, способных продуцировать пептидные гормоны и биогенные амины. Согласно данным статистики, за последние десятилетия частота выявления НЭО в развитых странах увеличилась в 5 раз. Если экстраполировать глобальную заболеваемость на население Украины, в нашей стране должно насчитываться около 3000 пациентов с НЭО, хотя на сегодня зарегистрировано менее 200 таких больных. Ранняя диагностика НЭО весьма затруднительна, так как они часто прогрессируют медленными темпами и на начальных стадиях не обладают выраженной симптоматикой. Поэтому огромное значение имеет настороженность врачей, в том числе – патоморфологов.

Пролонгированная инъекционная форма ланреотида (Соматулин Аутожель) применяется в лечении акромегалии, причиной которой в 98% случаев является опухоль гипофиза. К сожалению, у многих пациентов заболевание диагностируют поздно, на основании внешних проявлений. Вместе с тем своевременное назначение аналогов соматостатина, в котором нуждаются более половины больных акромегалией, снижает риск преждевременной смерти и помогает сохранить качество жизни.

В лечении широкого спектра гормонально зависимых опухолей хорошо себя зарекомендовал известный бренд Диферелин (трипторелин, аналог гонадотропин-рилизинг-гормона). Помимо аденокарциномы предстательной железы, препарат применяется при раке молочной железы, фибромиоме матки, эндометриозе, а также в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ipsen также поддерживает и разрабатывает медицинские диагностические технологии. Следует отметить, что основой диагностики заболеваний толстой кишки во всем мире признана колоноскопия. В свою очередь, качество очистки кишечника перед проведением колоноскопии имеет решающее значение для диагностики ранних стадий рака и определения тактики ведения пациента. Фортранс – эталонный препарат для подготовки толстой кишки к колоноскопии. В 2016 г. в Украине был зарегистрирован более современный препарат для очистки кишечника – Изиклин, доза которого, в отличие от предыдущего препарата, не зависит от веса пациента. Кроме того, Изиклин демонстрирует лучшие результаты при использовании двухэтапной схемы подготовки и для очистки правых отделов толстого кишечника.

? Как Ipsen сотрудничает с врачами и пациентами?

– Взаимодействие со специалистами здравоохранения и пациентскими организациями чрезвычайно важно для качественной разработки инновационных препаратов, улучшения качества ухода за пациентами, прогресса в обучении и исследованиях.

В соответствии с этим принципом Ipsen совместно с Национальным институтом рака и региональными учреждениями постоянно проводит тематические семинары, активно участвует в международных днях борьбы против рака с целью обеспечения специалистов полной и достоверной информацией, установления партнерских взаимоотношений с медицинским сообществом, популяризации ранней диагностики среди населения.

В июне 2018 г. в рамках подготовки и проведения Всемирного дня борьбы с раком почки врачи Украины смогут получить актуальную информацию о препарате кабозантиниб. К этому времени, вероятно, будет зарегистрировано показание для назначения кабозантиниба в первой линии терапии пациентов с почечноклеточной карциномой. Первоочередное внимание будет уделено информированию пациентов о факторах риска развития заболевания. В современном мире злокачественные новообразования все чаще рассматриваются как хроническая патология, для которой существуют эффективные способы лечения. В то же время обеспечить хорошие результаты лечения и высокое качество жизни можно только при своевременной диагностике. При наличии генетической предрасположенности, отягощенном семейном анамнезе и других факторах риска пациенты должны вовремя проходить соответствующие обследования.

Медицинский директор компании Ipsen Александр Голубничий:

– Медицинский отдел компании Ipsen в Украине совместно и в партнерстве с другими отделами обеспечивает своевременную регистрацию новых препаратов Ipsen в Украине для пациентов, у которых отсутствует возможность длительного ожидания необходимого лечения, а также реализует полную регуляторную поддержку эффективного применения медицинских технологий компании Ipsen на благо украинских пациентов, также осуществляя необходимую научную поддержку профессионалов здравоохранения и пациентских организаций.

Руководитель отдела маркетинга рецептурных препаратов компании Ipsen в Украине Евгений Пензул:

– Компания Ipsen активно представлена в онкологии с 1986 г. и с годами лишь укрепляет свои позиции и репутацию, базируясь на прочной доказательной базе в лечении рака предстательной железы, нейроэндокринных опухолей и рака молочной железы.

Соматулин (ланреотид) – ведущий препарат в лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ходе исследования CLARINET было продемонстрировано снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 53% у пациентов с неоперабельными нейроэндокринными опухолями ЖКТ. Кроме того, Ipsen – первая компания, исследовавшая эффективность и безопасность препарата группы аналогов соматостатина (АСС) в проспективном исследовании 3 фазы у пациентов с нейроэндокринными опухолями ЖКТ.

Диферелин (трипторелин) – препарат для гормональной терапии локально распространенного и метастатического рака предстательной железы, а также для применения в качестве адъювантной терапии вместе с тамоксифеном или ингибитором ароматазы у женщин с высоким риском рецидива рака молочной железы (согласно результатам исследований SOFT, TEXT).

? Как Вы оцениваете текущую ситуацию на отечественном рынке онкопрепаратов?

– С одной стороны, рынок показывает хорошую динамику, с другой – эволюционирует качественно. Философию работы меняет и государство, которое вернулось на фармрынок. Все больше пациентов узнают о существовании протоколов лечения, но также и о наличии большого количества препаратов без надлежащей доказательной базы.

Своевременные методы лечения постепенно переводят злокачественные новообразования в статус хронических заболеваний, таких как диабет или артрит. Главная задача – чтобы пациент не воспринимал диагноз как смертный приговор с отсроченным исполнением. Как отметил Дэвид Мик, главный исполнительный директор компании Ipsen: «У пациентов нет времени ждать, пока мы решим свои проблемы: зарегистрируем препарат, внесем новое показание и т.д. Если у нас есть эффективная терапевтическая технология, мы должны приложить максимум усилий, чтобы она стала доступной для пациентов».

Подготовил ***Алексей Терещенко***

В 2016 году расходы Ipsen на исследования и разработки (R&D) составили около 209 млн евро, что составляет более 13% от объема продаж Группы.

Доклиническая фаза	I фаза	II фаза	III фаза	Регистрация
IPN-01087	^{177}Lu-OPS201 ГЭП-НЭО	Соматулин® ПВ ГЭП-НЭО	Кабометикс® ГЦК 2Л (в партнерстве с Exelixis)	Кабометикс® ПКК 1Л (в партнерстве с Exelixis)
^{68}Ga-OPS202 и ^{177}Lu-OPS201	Кабометикс® Солидные опухоли (в партнерстве с Exelixis)	Онивайд® ПАПЖ 1Л (в партнерстве с Shire)	Кабометикс® ПКК 1Л (в партнерстве с Exelixis)	
рБТ/А длительного действия	Онивайд® Рак грудной железы	Онивайд® МКРЛ 2Л (в партнерстве с Shire)	Декапептил® 1М ППРц	
	рБТ/Е короткого действия	VSN16R Спастичность при рассеянном склерозе	Декапептил® 3М Эндометриоз	
		Соматулин® ПВ Акромегалия	Соматулин® НЕО легкого	
		^{68}Ga-OPS202 ГЭП-НЭО	Диспорт® Спастичность ВКд	
			Диспорт® Недержание – нейрогенный мочевой пузырь	
			Диспорт® Межбровные морщины	
			Диспорт® раствор Дистония шеи	
			Соматулин® Акромегалия	

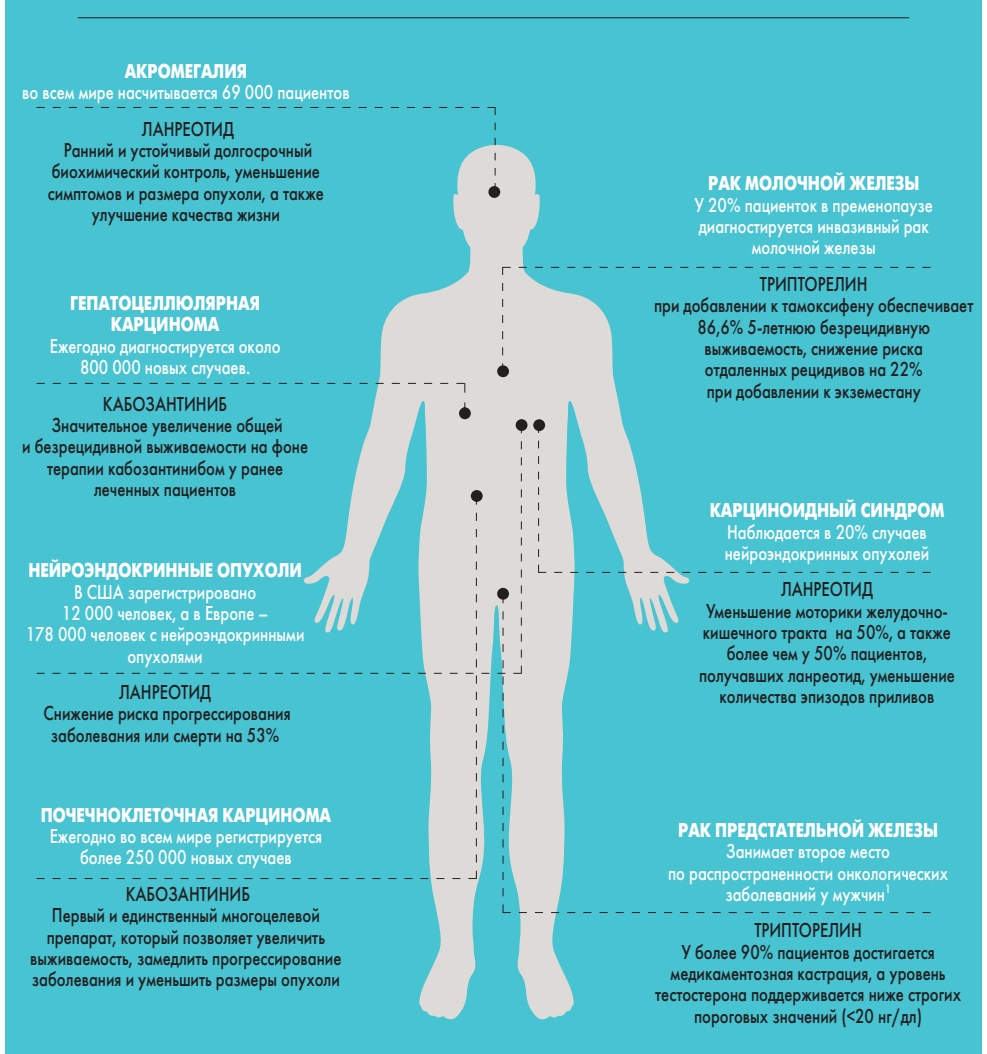
Онкология
Нейробиология
Редкие заболевания
ПРРТ

ППРц	Преждевременное половое развитие центрального генеза
ГЭП-НЭО	Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
НДГ	Нейродетрузорная гиперактивность
ПАПЖ	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
ПВ	Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением
ПРРТ	Пептидрецепторная радионуклидная терапия
ВКд	Верхние конечности у детей
рБТ/А	Рекомбинантный ботулотоксин типа А
рБТ/Е	Рекомбинантный ботулотоксин типа Е
ПКК	Почечноклеточная карцинома
МКРЛ	Мелкоклеточный рак легкого
1Л	Первая линия терапии
2Л	Вторая линия терапия
1М	1 месяц
2М	2 месяца

https://www.ipsen.com/research-development/pipeline/

*Не все показания являются зарегистрированными в Украине.

Компания Ipsen имеет в своем распоряжении ценное портфолио продуктов, целью которого является разработка потенциально высокодифференцированных и конкурентоспособных препаратов для применения в неврологии, онкологии и для лечения редких (орфанных) заболеваний.



1. Globocan 2015

*Не все показания являются зарегистрированными в Украине.

Справка ЗУ

Ipsen – глобальная биофармацевтическая группа, сфокусированная на инновациях и специализированном лечении. Группа Ipsen разрабатывает и коммерциализирует инновационные лекарственные препараты в трех ключевых терапевтических направлениях: онкология, нейробиология и редкие заболевания. Приверженность Ipsen к борьбе с онкопатологией подтверждается ее растущим портфелем жизненно важных препаратов для лечения рака предстательной железы, нейроэндокринных опухолей, почечноклеточной карциномы и рака поджелудочной железы. Продукты Ipsen также хорошо представлены в безрецептурном сегменте.

Сегодня в портфель продукции Ipsen входят 20 препаратов, которые продаются более чем в 115 странах. Представительства компании имеются более чем в 30 странах. Группа Ipsen насчитывает свыше 5400 сотрудников по всему миру, а ее торговый оборот в 2017 г. составил 1,9 млрд евро.

Научно-исследовательский потенциал Ipsen базируется на инновационных и дифференцированных технологичных платформах, располагающихся в ведущих биотехнологических центрах (Париж-Сакле, Франция; Оксфорд, Великобритания; Кембридж, США). Акции Ipsen торгуются на Парижской фондовой бирже (Euronext: IPN) и в США (ADR: IPSEY).

Более подробная информация – на www.ipsen.com

ПРЕС-РЕЛІЗ

ESMO 2017: результаты исследования II фазы CABOSUN. Сравнение эффективности кабозантиниба и сунитиниба у ранее не леченных пациентов с распространенной карциномой почки

Компании Ipsen и Exelixis, Inc. объявили об обновленных результатах рандомизированного клинического исследования CABOSUN по изучению эффективности кабозантиниба у ранее не леченных пациентов с распространенной почечноклеточной карциномой (ПКК) с промежуточным или высоким риском прогрессирования заболевания согласно критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (IMDC).

Данные, представленные на ESMO 2017, включали анализ, проведенный независимым радиологическим наблюдательным комитетом. Согласно результатам анализа, кабозантиниб продемонстрировал клинически и статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 52% (относительный риск – ОР – 0,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,31-0,74; p=0,0008). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,6 и 5,3 мес для пациентов, принимавших кабозантиниб и сунитиниб соответственно. Медиана общей выживаемости достигла 26,6 мес в группе кабозантиниба по сравнению с 21,2 мес в группе сунитиниба (ОР 0,80; 95% ДИ 0,53-1,21; p=0,29).

Наиболее распространенными неблагоприятными событиями 3-4 степени в группах кабозантиниба (n=78) и сунитиниба (n=72) были: диарея (10 и 11% соответственно), повышение артериального давления (28 и 21%), общая слабость (6 и 17%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (5 и 0%), снижение аппетита (5 и 1%), ладонно-подошвенный синдром (8 и 4%), тромбоцитопения (1 и 11%) и стоматит (5 и 6%). 21% пациентов в группе кабозантиниба и 22% в группе сунитиниба прекратили лечение вследствие неблагоприятных событий.

Кабозантиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор рецепторов VEGF, MET, AXL и RET. В большинстве случаев при светлоклеточной ПКК содержание белка von Hippel-Lindau ниже нормальных значений, что приводит к увеличению уровней MET, AXL и VEGF. Эти белки стимулируют ангиогенез, рост опухоли, инвазивность и метастазирование. Кроме того, MET и AXL способствуют возникновению устойчивости к ингибиторам рецептора VEGF.

Об исследовании CABOSUN

CABOSUN – рандомизированное контролированное исследование II фазы, в котором приняли участие 157 пациентов с распространенной ПКК среднего или низкого риска согласно критериям IMDC. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для приема кабозантиниба (60 мг 1 р/день) или сунитиниба (50 мг р/день) на протяжении 4 недель с последующим перерывом 2 недели. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость и частоту объективного ответа.

О почечноклеточной карциноме

По данным Американского онкологического общества за 2017 г., рак почки входит в десятку наиболее часто диагностируемых форм злокачественных новообразований среди мужчин и женщин в США. Светлоклеточная ПКК является самым распространенным типом злокачественных опухолей почки у взрослых. При раннем выявлении 5-летняя выживаемость пациентов с ПКК достаточно высока, однако при распространенной или метастатической ПКК без проводимого лечения она составляет всего 12%.

www.ipsen.com

Перевела с англ. ***Анна Кальченко***

Після прогресування захворювання при застосуванні терапії інгібіторами тирозинкінази VEGF-рецептора

кожна секунда має значення

Час для АФІНІТОРа

- **mTOR — раціональна мішень при розповсюдженому нирково-клітинному раку**
- **Доведена ефективність після прогресування при терапії інгібіторами тирозинкінази VEGF-рецептора**

Рекомендований для 2-ї лінії терапії НКК[1-3]

АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. ***Склад:*** *діюча речовина:* everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг еверолімусу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпоми. **Дозування.** - Ниркова ангіоміоліпома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК) Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу. - Нирково-клітинна карцинома (НКК), неоперабельні або метастатичні, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НЕП) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози. Рекомендована доза Афінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу. **Побічні реакції.** *Дуже часто:* інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судоми; перикардіальний випіт; пневмоніт, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів. *Часто:* лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремічний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубіну; долонно-підошовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфоліація, онихоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. *Нечасто:* істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових канальців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. *Рідко:* лейкоцитокластичний васкуліт. *Невідомої частоти:* гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03.

Література. 1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3): iii49-iii56. **2.** Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. Updated March 2016. http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/. Accessed September 12, 2016. **3.** Інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.

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

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

921193/AFI/03.17/A3/15000

NOVARTIS

National Comprehensive Cancer Network®

Рак нирки

Практичні настанови Національної онкологічної мережі США (NCCN), 2017

Нирковоклітинна карцинома (НКК) становить приблизно 3,8% усіх нових випадків раку, середній вік хворих на момент установлення діагнозу – 64 роки. Близько 90% новоутворень нирки припадає на НКК, при цьому у 80% випадків вона належить до світлоклітинного типу. Інші, менш поширені пухлини включають папілярну, хромофобну і транслокаційну карциному та пухлини з каналу Белліні (збиральних трубочок). Медулярний рак нирки, що являє собою варіант карциноми зі збірних трубочок, уперше був описаний у пацієнтів із серповидно-клітинною аномалією еритроцитів.

Одними з факторів ризику розвитку НКК є куріння та ожиріння. Існують також кілька спадкових форм НКК, найбільш поширена з яких – хвороба фон Хіппеля – Ліндау (ФХЛ). Хвороба ФХЛ успадковується за аутосомно-домінантним типом і обумовлена мутацією в гені ФХЛ, що відповідальний за схильність до світлоклітинної НКК та інших проліферативних судинних уражень. Аналіз інформації з бази даних Програми епідеміологічного спостереження й обліку кінцевих результатів (SEER) з 2004 по 2013 р. свідчить, що в середньому щорічно захворюваність на НКК зростає на 1,1%, а смертність знижується на 0,7%. 5-річна виживаність пацієнтів з локальною формою захворювання збільшилася з 88,4 (1992-1995) до 92,5% (2006-2012), з поширеною формою – з 7,3 (1992-1995) до 11,6% (2006-2012). Найбільш важливими прогностичними детермінантами 5-річної виживаності є стадія захворювання, ступінь злоякісності, розмір пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та виявлення метастазів на момент первинного огляду. НКК метастазує переважно в легені, лімфатичні вузли, кістки, печінку, надниркові залози та головний мозок.

Лікування пацієнтів із локалізованою формою захворювання

Хірургічне видалення шляхом радикальної нефректомії і органозбережної операції залишається ефективним методом терапії локалізованої НКК. Радикальна нефректомія включає перифасціальну резекцію нирки, видалення перирональної клітковини, регіонарних лімфатичних вузлів та іпсилатеральної надниркової залози і є варіантом вибору, якщо пухлина поширюється на нижню порожнисту вену. Дані про довгострокові результати свідчать, що лапароскопічна та відкрита радикальна нефректомія мають еквівалентні показники безрецидивного періоду.

Спочатку часткову нефректомію виконували лише в тих випадках, коли радикальна нефректомія була неможлива, через те що пацієнт у подальшому потребував би проведення діалізу. Її застосовували для лікування НКК у хворих з однією ниркою, зниженням функції контралатеральної нирки і пухлинах в обох нирках. 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 НКК, включно із хворобою ФХЛ. Наразі органозбережні операції все частіше проводяться для лікування НКК на стадіях T1a и 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.

Для пацієнтів зі стадією захворювання pT1a і pT1b після повної або часткової нефректомії рекомендовано повне біохімічне дослідження та інші аналізи кожні 6 міс протягом 2 років, потім щорічно протягом 5 років після операції. Контрольне КТ, МРТ або УЗД черевної порожнини рекомендовано через 3-12 міс після операції. У пацієнтів на II-III стадії після радикальної нефректомії ризик рецидиву більший, тому контрольні дослідження їм слід проводити частіше. Інші дослідження, такі як томографія таза, КТ або МРТ голови або хребта, сканування кісток, рекомендуються за клінічними показаннями.

Як альтернативу запропоновано використовувати протокол оцінки прогнозу, який базується на комплексній класифікації стадій НКК Каліфорнійського університету (UISS). Згідно з цим протоколом, усі пацієнти поділяються на групи низького, проміжного та високого ризику розвитку рецидивів або метастазів після хірургічного лікування локалізованої або місцевопоширеної НКК залежно від стадії пухлини за системою TNM (1997), ступеня її злоякісності, загального стану хворого за шкалою ECOG.

Лікування пацієнтів із захворюванням IV стадії

У пацієнтів з IV стадією захворювання операція також може мати позитивний ефект. Наприклад, виявлене під час КТ збільшення лімфатичних вузлів може бути зумовлене не метастазами, а гіперплазією, таким чином, наявність мінімальної регіональної аденопатії не перешкоджає проведенню операції. Крім того, деякі пацієнти з потенційно операбельною первинною НКК та поодинокими метастазами є кандидатами на проведення нефректомії й метастазектомії. Операція можлива при локалізації метастазів у легенях, кістках та мозку. У більшості пацієнтів після резекції поодинокого метастазу розвивається рецидив, але для них характерний тривалий безрецидивний період.

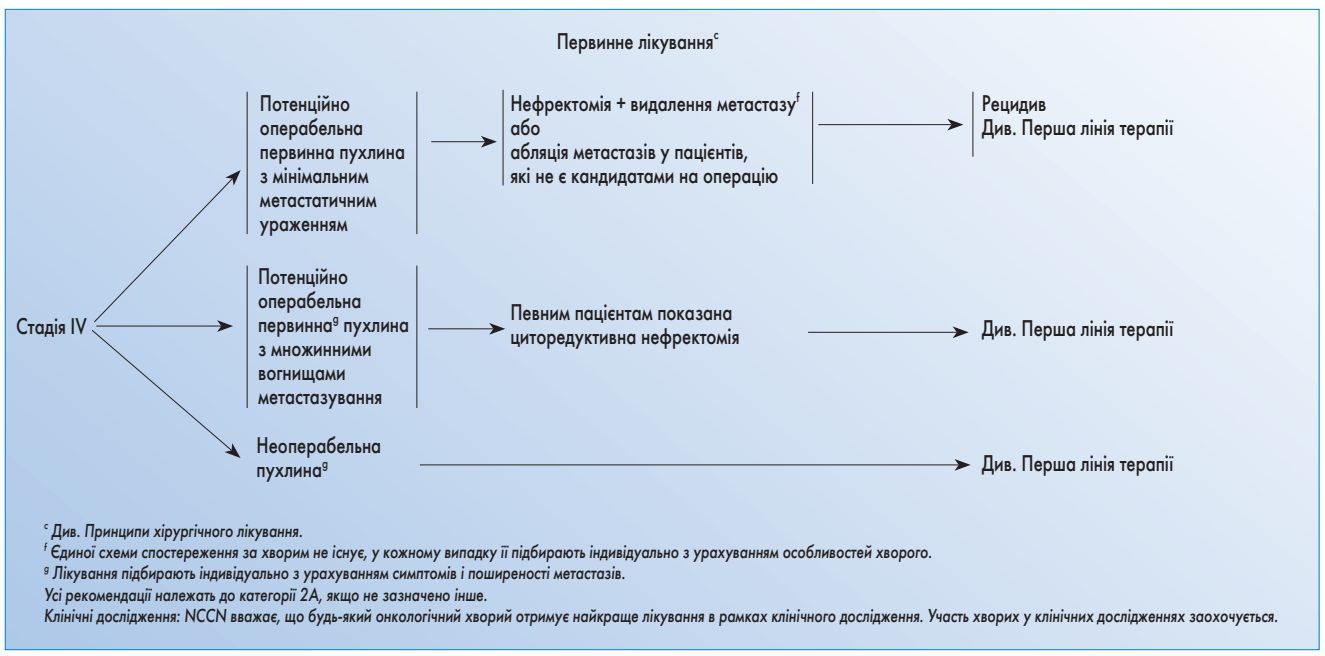


Рис. 1. Первинне лікування пацієнтів з раком нирки IV стадії

Прогностичні моделі

Прогностичні системи оцінювання були розроблені для визначення груп ризику пацієнтів шляхом об'єднання незалежних прогностичних факторів виживаності в пацієнтів з метастатичною НКК.

Найбільш широко використовується модель прогнозних факторів Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна – Кеттерінга (MSKCC). Ця модель була отримана після вивчення прогностичних чинників серед пацієнтів (n=463) з метастатичною НКК, які були включені у клінічні випробування та лікувались інтерфероном (ІФН). 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 (ЛДГ) у сироватці у 1,5 раза перевищує верхню межу норми; 4) відкориговане значення сироваткового кальцію більше за верхню межу норми; 5) рівень гемоглобіну в сироватці менше нижньої межі норми. Пацієнти, в яких ці фактори відсутні, мають низький ризик, за наявності 1 або 2 факторів пацієнтів відносять до групи проміжного ризику, за наявності 3 факторів – до групи високого ризику.

Модель Міжнародного консорціуму щодо метастатичного нирково-клітинного раку, або модель Хенга, – прогностична модель, отримана при проведенні дослідження серед популяції пацієнтів з метастатичною НКК, які отримували анти-VEGF таргетну терапію. Ретроспективно оцінювалися результати дослідження за участю 645 пацієнтів з метастатичною НКК, що отримували сунітиніб, сорафеніб або бевацизумаб та ІФН; пацієнти, які раніше отримували імунотерапію, також були включені в аналіз. Аналіз визначив шість клінічних параметрів, що дозволяють виявити пацієнтів 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 менше нижньої межі норми, рівень коригованого кальцію сироватки крові перевищує верхню межу норми, статус за шкалою Карновського <80%, час від установлення діагнозу до початку терапії <1 року. Додаткові несприятливі прогностичні фактори, підтверджені в цій моделі, – абсолютне число нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми.

Первинне лікування пацієнтів з рецидивом або IV стадією захворювання й неоперабельною пухлиною

Циторедуктивна нефректомія до проведення системної терапії загалом рекомендується пацієнтам з потенційно операбельною первинною пухлиною. Найбільш ефективне проведення циторедуктивної нефректомії перед системною терапією у хворих з легеневими метастазами, сприятливим прогнозом та задовільним функціональним статусом. При гематурії або інших симптомах, пов'язаних з первинною пухлиною, слід запропонувати паліативну нефректомію, якщо пацієнт є кандидатом на хірургічне лікування. Для хворих з нерезектабельною пухлиною група експертів NCCN рекомендує проводити відбір зразків тканин для підтвердження діагнозу НКК, визначення гістологічного підтипу та подальшої тактики лікування.

Перша лінія терапії пацієнтів з гістологічною картиною світлоклітинної карциноми

Терапія цитокінами

До кінця 2005 р. системна терапія пацієнтів з метастатичною НКК обмежувалася застосуванням цитокінів та використанням нових агентів у рамках клінічних досліджень. У рандомізованих дослідженнях вивчалися різні комбінації та дози інтерлейкіну-2 (IL-2) та ІФН для пацієнтів з метастатичною, рецидивною або неоперабельною світлоклітинною НКК. Спочатку на декількох мишиних

Продовження на стор. 28.

National Comprehensive Cancer Network®

Рак нирки

Практичні настанови Національної онкологічної мережі США (NCCN), 2017

Продовження. Початок на стор. 27.

моделях пухлин, а згодом і в пацієнтів з НКК IL-2 показав сильну протипухлинну активність. При використанні як ІФН-α, так і IL-2 частота об'єктивної відповіді досягала від 5 до 27%. Хоча ці агенти виявилися ефективними для деяких пацієнтів, у більшості випадків клінічна перевага була у кращому разі скромною, а використання обмежувалося значною токсичністю.

Відповідно до рекомендацій NCCN, високодозна терапія IL-2 є опцією першої лінії для певних пацієнтів з рецидивом або неоперабельною НКК IV стадії.

Таргетна терапія

Таргетна терапія із застосуванням інгібіторів тирозинкінази (ІТК) та анти-VEGF-антитіл широко застосовується в першій та другій лініях терапії. На сьогодні Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США схвалило 7 таких препаратів для лікування пацієнтів з поширеною НКК: сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб, акситиніб, темсиролімус, еверолімус та бевацизумаб у комбінації з ІФН.

Важливу роль у виборі таргетної терапії відіграє гістологічний тип пухлини та стратифікація хворих на групи ризику. Гістологічний тип НКК встановлюється після видалення пухлини або проведення біопсії.

Пазопаніб є пероральним інгібітором ангіогенезу, дія якого спрямована на рецептори фактора росту ендотелію сосудів VEGFR-1, 2 і 3, рецептори тромбоцитарного фактора росту PDGFR-α й -β і рецептор фактора стовбурових клітин c-Kit. Безпечність та ефективність пазопанібу оцінювали у відкритому міжнародному мультицентровому дослідженні III фази, у ході якого 435 пацієнтів зі світлоклітинною НКК на пізніх стадіях з вимірюваною пухлиною, які не були ліковані попередньо або отримували цитокінотерапію, рандомізували у співвідношенні 2:1 у групи лікування пазопанібом або плацебо. У загальній досліджуваній популяції на тлі терапії пазопанібом виживаність без прогресування (ВБП) була значно більшою, ніж у групі плацебо – 9,2 проти 4,2 міс. У підгрупі пацієнтів, які раніше не отримували лікування (n=233), медіана ВБП становила 11,1 та 2,8 міс відповідно. Частота об'єктивної відповіді була 30% для пазопанібу і 3% для плацебо (усі результати статистично значимі). Найчастіші побічні реакції (будь-якого ступеня) на тлі терапії пазопанібом включали діарею, артеріальну гіпертензію, зміну кольору волосся, нудоту, анорексію, блювання, стомлюваність, слабкість, біль у животі і головний біль. Найбільш поширеним побічним ефектом III ступеня тяжкості була гепатотоксичність, що проявлялася в підвищенні рівня аланін- і аспартаттрансамінази (30 і 21% відповідно). У зв'язку з цим перед початком і під час терапії пазопанібом необхідно оцінювати функцію печінки.

Результати великого дослідження (COMPARZ), в якому сунітиніб порівнювався з пазопанібом, показали, що ці два препарати мають аналогічний показник ефективності та профіль безпеки. Серед 1110 хворих з метастатичною НКК, рандомізованих для прийому пазопанібу або сунітинібу, медіана ВБП становила 8,4 і 9,5 міс відповідно (відносний ризик – ВР – 1,047). Частота об'єктивної відповіді (ЧОО) для пазопанібу була 31%, а для сунітинібу – 25%.

Результати остаточного аналізу загальної виживаності (ЗВ) були подібними у двох групах (ВР 0,92; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,79-1,06). Медіана ЗВ становила 28,3 міс у групі пазопанібу (95% ДІ 26,0-35,5) і 29,1 міс у групі сунітинібу (95% ДІ 25,4-33,1). У пацієнтів зі сприятливим прогнозом медіана ЗВ була 42,5 міс у групі пазопанібу і 43,6 міс – сунітинібу, у пацієнтів з проміжним прогнозом – 26,9 і 26,1 міс, у пацієнтів з поганим прогнозом – 9,9 і 7,7 міс відповідно.

Група експертів NCCN з раку нирки рекомендувала включити пазопаніб у першу лінію терапії пацієнтів з рецидивом або неоперабельною НКК IV стадії.

Сунітиніб – це мультикіназний інгібітор, орієнтований на декілька рецепторних тирозинкіназ, включаючи PDGFR-α і -β, рецептори VEGF (VEGFR-1, 2 і 3), c-Kit, FMS-подібну тирозинкіназу (FLT-3), рецептори фактора колонієутворення (CSF-1R) та рецептор нейротрофічного фактора (RET). За даними доклінічних досліджень, протипухлинна активність сунітинібу зумовлена пригніченням ангіогенезу і клітинної проліферації.

На підставі досліджень та переносимості препарату сунітиніб був рекомендований у першій лінії терапії пацієнтів з рецидивом або неоперабельною, переважно світлоклітинною НКК IV стадії.

Бевацизумаб – це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, яке зв'язує та нейтралізує циркулюючий VEGF-A. У багатоцентровому дослідженні III фази (AVOREN), в якому було рандомізовано 649 пацієнтів (із них 641 отримував лікування), бевацизумаб у комбінації з ІФН-α порівнювали з плацебо в комбінації з ІФН-α. Додавання бевацизумабу до ІФН-α значно збільшило ВБП (10,2 проти 5,4 міс) та частоту об'єктивної відповіді (30,6 проти 12,4%). Також спостерігалася тенденція до збільшення ЗВ (23,3 міс для бевацизумабу з ІФН-α та 21,3 міс для ІФН-α), хоча різниця не була статистично значимою.

Група експертів NCCN з раку нирки рекомендує застосування бевацизумабу в комбінації з ІФН у першій лінії терапії пацієнтів з рецидивом або неоперабельною, переважно світлоклітинною карциномою IV стадії.

Темсиролімус – специфічний інгібітор білка mTOR (мішень рапаміцину в клітинах ссавців). Білок mTOR регулює синтез різних білків, контролюючи таким чином потреби клітини в поживних речовинах, клітинний ріст і ангіогенез. Другий проміжний аналіз результатів рандомізованого відкритого міжнародного клінічного дослідження III фази ARCC показав ефективність і безпеку темсиролімусу в раніше не лікованих хворих з НКК на пізніх стадіях з 3 факторами ризику із 6. Хворі були рандомізовані на три групи, в яких використовувалося лікування лише ІФН-α, лише темсиролімусом і комбінацією ІФН-α з темсиролімусом. Медіана ЗВ у групах терапії тільки темсиролімусом і тільки ІФН-α становила відповідно 10,9 і 7,3 міс. Комбінація темсиролімусу з ІФН не призвела до значного збільшення медіани ВБП і ЗВ порівняно з монотерапією ІФН, але значно збільшила кількість побічних ефектів.

На підставі цих даних група експертів NCCN з раку нирки рекомендувала включити темсиролімус у першу лінію терапії хворих з метастатичним світлоклітинним і несвітлоклітинним раком нирки з групи високого ризику.

Сорафеніб – це мала молекула, яка інгібує множинні ізоформи внутрішньоклітинної серин-треонінкінази RAF, а також інші рецепторні тирозинкінази, включаючи VEGFR-1, 2 і 3, PDGFR-3, FLT-3, c-Kit і RET.

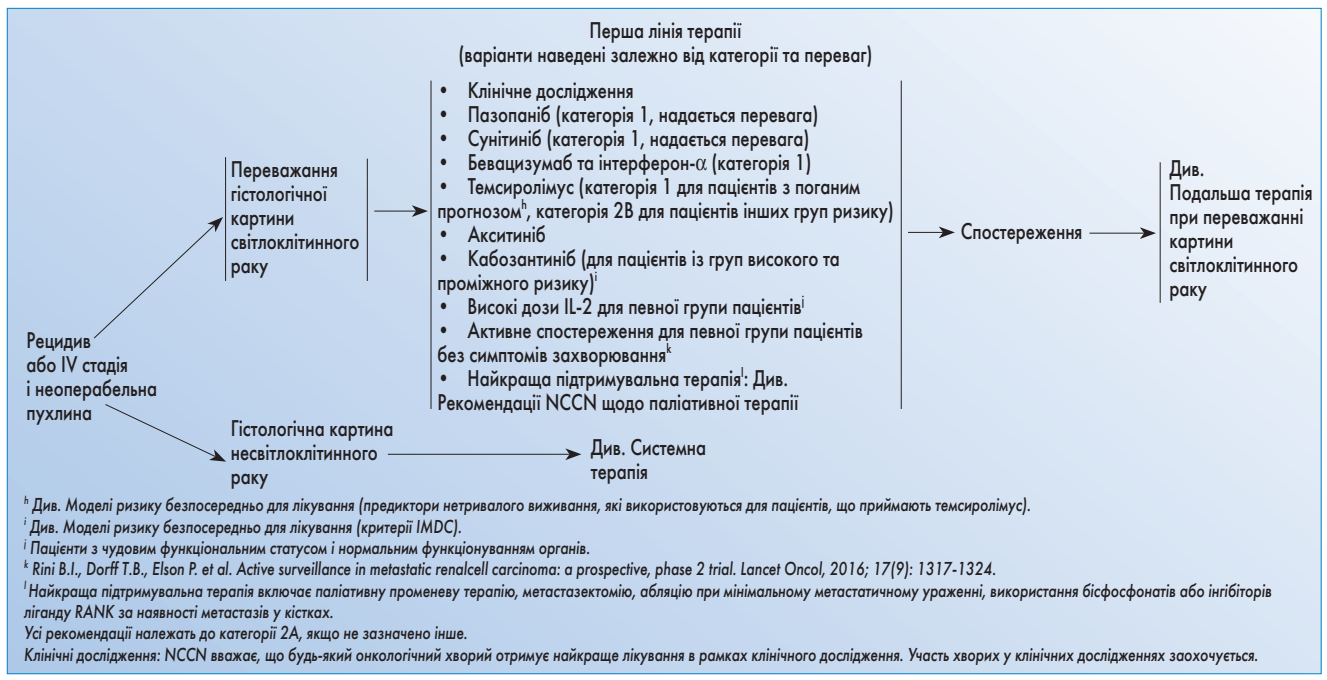
У рандомізованому дослідженні II фази оцінювались ефективність та безпечність сорафенібу порівняно з ІФН-α у раніше не лікованих пацієнтів зі світлоклітинною НКК. Результати показали, що в більшості пацієнтів на тлі терапії сорафенібом відбулася регресія пухлини (68,2 проти 39,0%). Ескалація дози сорафенібу після прогресування та перехід на сорафеніб після прогресування на тлі застосування ІФН-α призвели до сповільнення темпу прогресування захворювання. Це засвідчило клінічну перевагу сорафенібу (у другій лінії терапії) як для пацієнтів, які отримували ІФН-а, так і для тих, що раніше лікувалися сорафенібом.

Сорафеніб рекомендований у першій лінії терапії для окремих пацієнтів з рецидивною або неоперабельною, переважно світлоклітинною НКК IV стадії.

Акситиніб. Застосовуваний у другій лінії терапії пацієнтів зі світлоклітинною карциномою акситиніб чітко продемонстрував більшу об'єктивну відповідь і більш тривалу медіану ВБП порівняно із сорафенібом. Щоб з'ясувати, чи справедливо це для першої лінії терапії, у дослідженні III фази раніше не ліковані пацієнти були рандомізовані 2:1 для отримання акситинібу (5 мг двічі на день) або сорафенібу (400 мг двічі на день). Середній показник ВБП у пацієнтів, які отримували акситиніб, становив 10,1 міс (95% ДІ 7,2-12,1), а в тих, хто отримував сорафеніб, – 6,5 міс (95% ДІ 47-8,3). Різниця в показниках ВБП у пацієнтів, які отримували акситиніб чи сорафеніб, не є статистично значимою; однак результати продемонстрували клінічну активність акситинібу з прийнятним профілем токсичності в першій лінії терапії.

В іншому рандомізованому багатоцентровому дослідженні II фази ефективність та безпека титрування дози акситинібу оцінювалися в пацієнтів із вперше діагностованою метастатичною НКК. Порівняно з плацебо, більша кількість пацієнтів у групі титрування акситинібу досягли об'єктивної відповіді (54 проти 34%).

Ґрунтуючись на цих результатах, група експертів NCCN включила акситиніб у першу лінію терапії.



[h] Див. Моделі ризику безпосередньо для лікування (предиктори нетривалого виживання, які використовуються для пацієнтів, що приймають темсиролімус).
[i] Див. Моделі ризику безпосередньо для лікування (критерії IMDC).
[j] Пацієнти з чудовим функціональним статусом і нормальним функціонуванням органів.
[k] Rini B.I., Dorff T.B., Elson P. et al. Active surveillance in metastatic renalcell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016; 17(9): 1317-1324.
[l] Найкраща підтримувальна терапія включає паліативну променеву терапію, метастазектомію, абляцію при мінімальному метастатичному ураженні, використання бісфосфонатів або інгібіторів ліганду RANK за наявності метастазів у кістках.
Усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не зазначено інше.
Клінічні дослідження: NCCN вважає, що будь-який онкологічний хворий отримує найкраще лікування в рамках клінічного дослідження. Участь хворих у клінічних дослідженнях заохочується.

Рис. 2. Перша лінія терапії пацієнтів з рецидивом або захворюванням IV стадії і неоперабельною пухлиною

Подальша терапія пацієнтів з гістологічною картиною світлоклітинної карциноми

Кабозантиніб є низькомолекулярним ІТК VEGF, MET і AXL. Він був схвалений FDA для лікування пацієнтів з прогресуючим медулярним раком щитовидної залози. У рандомізованому дослідженні III фази (METEOR) взяли участь 658 пацієнтів із прогресуванням захворювання після попередньої терапії ІТК, які отримували кабозантиніб у дозі 60 мг на добу (n=331) або еверолімус у дозі 10 мг на день (n=321). Очікувана медіана ВБП для пацієнтів групи кабозантинібу становила 7,4 проти 3,8 міс для еверолімусу (ВР 0,58; 95% ДІ 0,45-0,75; p<0,001). Частота об'єктивної відповіді була 21% для кабозантинібу та 5% для еверолімусу (p<0,001). Кінцевий аналіз дослідження METEOR свідчить про статистично значиме збільшення ЗВ у групі кабозантинібу. Медіана ЗВ становила 21,4 і 16,5 міс у групі кабозантинібу та еверолімусу відповідно (ВР 0,66; 95% ДІ 0,53-0,83; p=0,00026). Незалежна оцінка

підтвердила, що кабозантиніб призвів до поліпшення ВБП (ВР 0,51; 95% ДІ 0,41-0,62; p<0,0001) та статистично значимого збільшення частоти об'єктивної відповіді (17 проти 3%; p<0,001).

На підставі результатів дослідження METEOR кабозантиніб був включений у другу лінію терапії.

Ніволумаб є антитілом, яке вибірково блокує взаємодію між PD-1 (експресія на активованих Т-клітинах) та його лігандами (експресуються на імунних та пухлинних клітинах). У дослідженні фази III (CheckMate 025) пацієнти (n=821) зі світлоклітинною поширеною НКК, які раніше отримували одну або кілька ліній терапії (крім mTOR), були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групи ніволумабу (3 мг/кг маси тіла) внутрішньовенно кожні 2 тижні або еверолімусу 10 мг/дл перорального прийому.

Оскільки відповіді на імунотерапію і традиційну системну терапію є різними, ефект від лікування ніволумабом ретроспективно переглядався в пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі лікування ніволумабом в дослідженні CheckMate 025. Результати показали, що лікування ніволумабом після першого прогресування було пов'язане зі зниженням пухлинного навантаження у близько 50% хворих з поширеною НКК, у 14% досягнуто більшого або еквівалентного 30% зниження пухлинного навантаження. Слід зазначити, що пацієнти, які отримували ніволумаб після прогресування, як правило, мали більш сприятливий перебіг захворювання порівняно з тими, хто припинив лікування після першого прогресування.

На підставі результатів CheckMate 025, де ніволумаб продемонстрував більш високу ЗВ порівняно з еверолімусом, він був включений у рекомендації щодо подальшої терапії.

Ленватиніб – це множинний ІТК, розроблений для лікування пацієнтів з диференційованою карциномою щитоподібної залози, резистентної до стандартної терапії.

У дослідженні II фази 153 пацієнти з метастатичною або нерезектабельною місцевопоширеною світлоклітинною НКК, які отримували попередньо антиангіогенну терапію, були розподілені за принципом випадковості в групи комбінованої терапії або монотерапії ленватинібом чи еверолімусом. Показник ВБП був значно більшим у пацієнтів, які отримували ленватиніб і еверолімус, порівняно з тими, що отримували тільки еверолімус – 14,6 проти 5,5 міс (ВР 0,40; 95% ДІ 0,24-0,68). Медіана ЗВ також була більшою для комбінованої терапії ленватинібом та еверолімусом порівняно з монотерапією еверолімусом – 25,5 проти 15,4 міс (ВР 0,67; ДІ 0,42-1,08). Медіана ЗВ для ленватинібу становила 18,4 міс.

Ленватиніб у комбінації з еверолімусом входить у рекомендації NCCN для подальшої терапії світлоклітинного раку нирки.

Акситиніб є селективним інгібітором VEGFR-1, 2 і 3 другого покоління. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні фази III (AXIS) порівнювали акситиніб та сорафеніб у другій лінії терапії після першої системної терапії (переважно цитокінами або сунітинібом). Пацієнти (n=723) були стратифіковані залежно від функціонального статусу й типу попередньої терапії і рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групи акситинібу (5 мг двічі в день) або сорафенібу (400 мг двічі в день). Медіана ВБП становила 6,7 і 4,7 міс для акситинібу й сорафенібу відповідно (ВР 0,665; p<0,0001), а частота об'єктивної відповіді – 19 і 9% відповідно (p=0,0001). У групі акситинібу ВБП була вище у пацієнтів, які отримували раніше цитокіни (12,1 проти 6,5 міс, p<0,0001) та сунітиніб (4,8 проти 3,4 міс, p=0,01). За оновленими результатами того ж дослідження, медіана ЗВ становила 20,1 міс (95% ДІ 16,7-23,4) у групі акситинібу та 19,2 міс (17,5-22,3) у групі сорафенібу (ВР 0,9869; 95% ДІ 0,800-1,174). Хоча показники ЗВ істотно не відрізнялися між цими двома групами, медіана ВБП, за оцінкою дослідника, була більшою на тлі терапії акситинібом. А ВБП становила 8,3 (95% ДІ 6,7-9,2) проти 5,7 міс (4,7-6,5) у групі сорафенібу (ВР 0,656; 95% ДІ 0,552-0,779). Результати, про які повідомляли пацієнти, були співставні для акситинібу та сорафенібу в другій лінії терапії.

Акситиніб рекомендований NCCN для подальшої терапії раку нирки.

Еверолімус – це пероральний інгібітор mTOR. У міжнародному подвійному сліпому дослідженні III фази RECORD1 оцінювалося лікування еверолімусом порівняно з плацебо у хворих з метастатичною НКК, яка прогресувала на тлі застосування сунітинібу або сорафенібу, 402 пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1. Основним досліджуваним показником була ВБП. Медіана ВБП, за оцінкою незалежних експертів, у групі лікування еверолімусом була значно вищою, ніж у групі плацебо, і становила 4,0 і 1,9 міс відповідно. Серед побічних ефектів еверолімусу (переважно легких і помірних) найчастіше відзначалися стоматит (40 порівняно з 8% у групі плацебо), висип (25 порівняно з 4% у групі плацебо) і втомлюваність (20 порівняно з 16% у групі плацебо). Відповідно до оновлених результатів цього дослідження, медіана ВБП, за оцінкою незалежних експертів, становила 4,9 і 1,9 міс (95% ДІ 1,8-1,9) у групі еверолімусу і плацебо відповідно.

Еверолімус був включений у рекомендації NCCN для подальшої терапії НКК.

Ефективність **сорафенібу** вивчалась у пацієнтів (n=903) із прогресуванням захворювання на тлі попередньої терапії (переважно цитокінами) у плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні III фази TARGET. Для дослідження обиралися пацієнти з вимірюваною пухлиною, що мала гістологічну картину світлоклітинної карциноми, які попередньо пройшли перший курс системної терапії протягом останніх 8 міс та мали загальний стан за шкалою ECOG 0-1 і хороший або проміжний прогноз. Майже всі пацієнти до включення в дослідження перенесли нефректомію. Первинною кінцевою точкою дослідження була ЗВ, а вторинною – ВБП.

Проміжний аналіз, проведений групою незалежних експертів, показав, що в пацієнтів, які отримували сорафеніб, ВБП була значно вищою, ніж у тих, що отримували плацебо – 5,5 проти 2,8 міс відповідно (ВР 0,44; 95% ДІ 0,35-0,55; p=0,000001). У зв'язку з вираженим збільшенням ВБП був рекомендований перехід на сорафеніб, що, ймовірно, призвело до неспроможності продемонструвати перевагу ЗВ для сорафенібу в остаточному аналізі. Зважаючи на дані про перехід, лікування сорафенібом було пов'язане з поліпшенням виживаності порівняно з плацебо – 17,8 проти 14,3 міс (ВР 0,78; 95% ДІ 0,62-0,97; p=0,0287). Найбільш поширеними побічними ефектами 3-4 ступеня від застосування сорафенібу були долонно-підошовний синдром, утома та гіпертензія. Причому ці ефекти виникали частіше, ніж у групі плацебо. Це дослідження показало ефективність сорафенібу перш за все у пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі попередньої терапії цитокінами.

Сорафеніб також вивчався у другій лінії терапії в пацієнтів, що отримували лікування сунітинібом або бевацизумабом, і був визнаний безпечним та ефективним.

Сунітиніб також продемонстрував суттєву протипухлинну активність у другій лінії терапії пацієнтів з метастатичною НКК після прогресування захворювання на тлі лікування цитокінами. Подальше застосування сунітинібу та сорафенібу досліджувалося переважно ретроспективно. Існують проспективні дані (хоча й обмежені), що свідчать про відсутність загальної перехресної резистентності між ІТК при використанні сорафенібу після сунітинібу, й навпаки.

Пазопаніб. Дослідження III фази, в якому пазопаніб порівнювали з плацебо, включало 202 пацієнтів, які попередньо отримували терапію цитокінами. Медіана ВБП у пацієнтів, які раніше отримували цитокіни, становила 7,4 проти 4,2 міс у пацієнтів на тлі плацебо. У проспективному дослідженні II фази вивчали ефективність та токсичність лікування пазопанібом (800 мг перорально) 56 пацієнтів з поширеною метастатичною НКК, які отримували раніше таргетну терапію. Пацієнти, які взяли участь у цьому дослідженні, у першій лінії отримували сунітиніб (n=39) або бевацизумаб (n=16). Відповіді оцінювали через 8 тижнів від початку лікування за допомогою критеріїв RECIST. Дослідження показали, що у 27% пацієнтів (n=15) була об'єктивна відповідь на пазопаніб, а у 49% (n=27) спостерігалася стабілізація захворювання. На момент медіани спостереження 16,7 міс медіана ВБП становила 7,5 міс (95% ДІ 5,4-9,4). Показники ВБП були схожими, незалежно від того, який препарат застосовували в попередній терапії – сунітиніб чи бевацизумаб. Очікуваний рівень ЗВ через 24 міс становив 43%.

В іншому ретроспективному аналізі вивчалися дані 93 пацієнтів з метастатичною НКК, які попередньо отримували декілька ліній таргетної терапії. Серед оцінюваних пацієнтів (n=85) у цьому дослідженні 15% (n=13) мали часткову відповідь, а медіана ВБП становила 6,5 міс (95% ДІ 4,5-9,7).

На підставі цих результатів експертна група NCCN із раку нирки рекомендує пазопаніб для подальшої терапії.

Рекомендації щодо подальшого спостереження пацієнтів з рецидивною або неоперабельною НКК IV стадії

Група експертів NCCN рекомендує проведення огляду та фізикального обстеження пацієнтів, які отримують системну терапію, кожні 6-16 тижнів або, за необхідності, частіше. Інша лабораторна оцінка може проводитися відповідно до вимог щодо використовуваного терапевтичного агента. Комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію слід проводити до початку системного лікування/спостереження й повторювати кожні 6-16 тижнів.

Підтримувальна терапія

Підтримувальна терапія залишається основою для всіх пацієнтів з метастатичною НКК. Вона включає хірургічне втручання для пацієнтів з поодинокими метастазами в головному мозку та добре контрольованим екстракраніальним захворюванням. Стереотаксична променева терапія (за можливості її проведення) є альтернативою хірургічному втручанню при обмеженому об'ємі метастазів і рекомендована пацієнтам із множинними метастазами в головному мозку.

Ураження кісткової тканини в пацієнтів з НКК, як правило, остеолітичне і спричиняє біль у кістках, гіперкальціємію, патологічні переломи та компресію спинного мозку, а також може потребувати хірургічного лікування або проведення променевої терапії. Два дослідження, в яких брали участь пацієнти з метастазами у кістках, показали зменшення болю на тлі різних методів променевої терапії. Агенти, що модифікують кістки, такі як бісфосфонати (наприклад, золедронова кислота), добре зарекомендували себе в цій ситуації. Більш новий препарат, що модифікує кісткову тканину, схвалений для використання у пацієнтів з НКК та метастазами у кістках, – це інгібітор RANK-L деносумаб.

Група експертів NCCN з раку нирки рекомендує бісфосфонати або інгібітори ліганду RANK для певної групи пацієнтів з метастазами в кістках та кліренсом креатиніну ≥30 мл/хв. Також рекомендовано щоденне вживання кальцію і вітаміну D.

Друкується в скороченні.
www.nccn.org

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

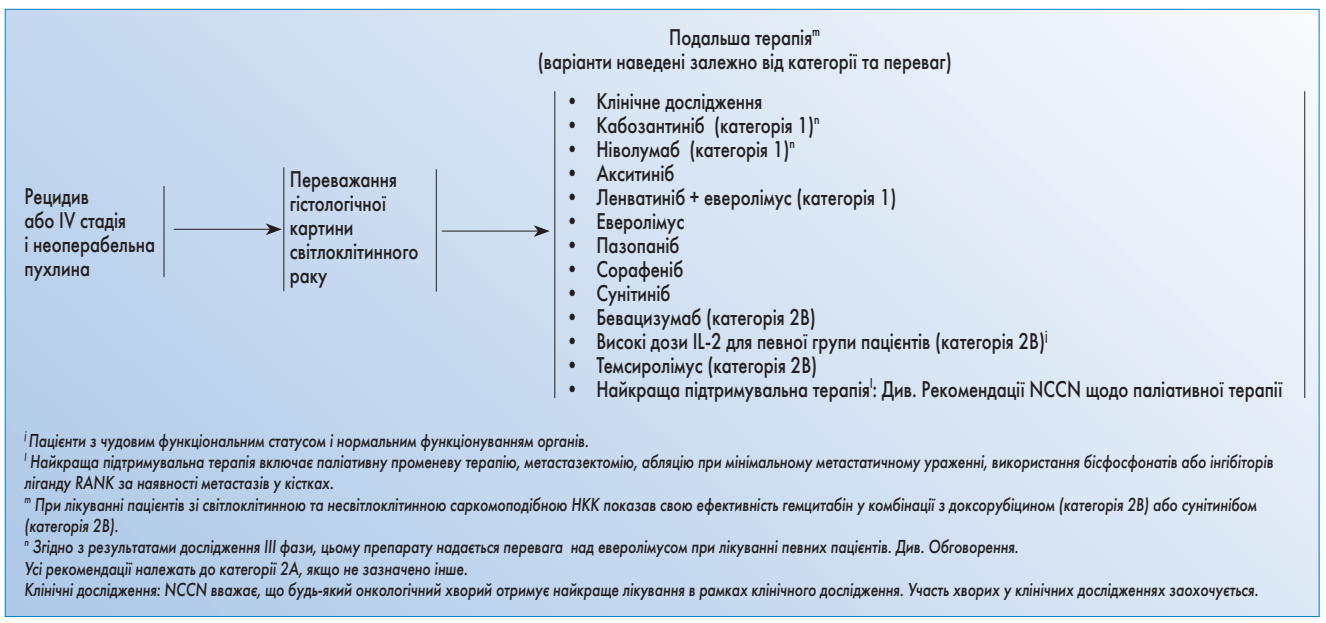


Рис. 3. Подальша терапія пацієнтів з рецидивом або захворюванням IV стадії і неоперабельною пухлиною

Пазопаниб в лечении почечноклеточной карциномы: поиск «идеального» пациента

Одной из наиболее распространенных онкологических патологий является почечноклеточная карцинома (ПКК). Варианты лечения ПКК варьируют в зависимости от стадии заболевания и других клинических факторов. В целом предпочтительным вариантом лечения операбельной формы остается хирургическая резекция, тогда как при прогрессирующей неоперабельной и метастатической ПКК (мПКК) проводится системная терапия с циторедуктивной нефрэктомией или без нее. Поскольку при ПКК все чаще применяется таргетная терапия, важным аспектом является отбор пациентов, для которых она будет наиболее эффективна. Благоприятный профиль безопасности позволяет рассматривать применение пазопаниба у пациентов с хорошим, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, а также у пожилых и ослабленных пациентов. Кроме того, он расширяет возможности для лечения пациентов с несветлоклеточной ПКК (нсПКК).

Пазопаниб является пероральным ингибитором тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и тирозинкиназы рецептора тромбоцитарного фактора роста. Действие препарата направлено на уменьшение роста опухоли, ангиогенеза и метастазирования. Изначально этот препарат продемонстрировал высокую активность и хорошую переносимость у пациентов с мПКК, что в дальнейшем было подтверждено в ходе рандомизированных исследований (Hurwitz et al., 2009).

Пазопаниб был зарегистрирован для лечения мПКК на основании результатов рандомизированного исследования III фазы, которое показало увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в общей популяции пациентов (медиана ВБП 9,2 против 4,2 мес), а также в подгруппах ранее не леченных пациентов (медиана ВБП 11,1 против 2,8 мес) и тех, кто получал цитокины, при сравнении с плацебо (Sternberg et al., 2010). В группе пазопаниба частота объективного ответа (ЧОО) составляла 30%, а средняя продолжительность ответа – >1 года.

В недавнем исследовании III фазы COMPARZ пазопаниб непосредственно сравнивался с сунитинибом (Escudier et al., 2014). Пазопаниб не уступал сунитинибу с точки зрения ВБП (относительный риск – ОР – 1,05; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,90-1,22 – предопределенная верхняя граница 95% ДИ <1,25) и ОВ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,76-1,08). ЧОО была выше для пазопаниба (31 против 25%, p=0,03; Motzer et al., 2013). У пациентов, получавших сунитиниб, чаще отмечались усталость, ладонно-подошвенная дизестезия и болезненность рта/горла. Как показало исследование PISCES, в котором оценивались предпочтения пациентов при выборе терапии, в связи с меньшей выраженностью усталости и лучшим качеством жизни пациенты отдавали предпочтение пазопанибу, а не сунитинибу (70 против 22%, p<0,01; Escudier et al., 2014).

Каким пациентам подходит терапия пазопанибом?

Пазопаниб, как и другие таргетные препараты, был одобрен на основании результатов клинических исследований, которые имеют строгие критерии включения пациентов для обеспечения безопасности и однородности групп (Booth и Tannock, 2014). В исследованиях PIVOTAL и COMPARZ пазопаниб применялся преимущественно у пациентов с хорошим функциональным статусом (ФС) по шкале ECOG и низким и промежуточным риском по критериям MSKCC (Motzer et al., 2002).

Данные, полученные в рутинной клинической практике, позволят увидеть целостную картину активности пазопаниба и помогут выделить пациентов, для которых лечение будет наиболее эффективно. Теоретически опыт применения пазопаниба в клинических исследованиях легче перенести на пациентов, которые имеют схожие характеристики с таковыми у участников исследований. В то же время благоприятный профиль безопасности позволяет рассматривать применение пазопаниба при субоптимальном ФС, высоком риске неблагоприятного исхода, а также у пожилых и ослабленных пациентов.

Сопоставление результатов клинических исследований с практическими данными

Ретроспективный анализ данных, проведенный IMDC, показал, что 35% пациентов с мПКК не могли быть включены в исследования (Heng et al., 2014). У этой группы пациентов реже проводилась нефрэктомия, риск неблагоприятного исхода был выше, а ВБП и ОВ – ниже (Heng et al., 2014). Использование пазопаниба вне клинических исследований позволит получить более реалистичную картину клинических исходов при наличии сопутствующих заболеваний, метастазов в головном мозге, нсПКК и у пациентов пожилого возраста (Mao и Rini, 2014).

В совокупности данные как клинических, так и исследований в условиях реальной клинической практики подтвердили увеличение ВБП и ОВ на фоне терапии пазопанибом у пациентов с низким и промежуточным риском, но также показали потенциальные преимущества при использовании у пациентов группы высокого риска (Ruiz-Morales et al., 2016).

Молодые пациенты и пациенты без противопоказаний

Несмотря на то что мПКК чаще развивается у пациентов в возрасте 60-70 лет, в клинические и практические исследования также были включены пациенты моложе 25 лет (исследование III фазы). Анализ подгрупп в этом исследовании показал, что ОР для ВБП не зависел от возраста (Sternberg et al., 2010). В исследовании COMPARZ в ходе предварительного подгруппового анализа была показана тенденция к более длительной ВБП для пациентов моложе 65 лет с общим состоянием по шкале Карновского в пределах 90-100% (Motzer et al., 2013).

В условиях реальной клинической практики средний возраст пациентов был выше. В когорте пациентов из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона при Техасском университете возраст варьировался от 34 до 91 года, тогда как в исследовании, проведенном Национальной онкологической сетью США (NCCN), только 5% пациентов были моложе 50 и 40% – моложе 65 лет (Vogelzang et al., 2015). В последнем исследовании ВБП для пациентов с исходным ФС=0 баллов по шкале ECOG была значительно выше, чем у пациентов с ФС=1 балл по ECOG (11,1 против 7,1 мес, p<0,007; Vogelzang et al., 2015). В ретроспективном исследовании Christie, проведенном в Великобритании (Galvis et al., 2013), более длительная медиана ОВ на фоне пазопаниба была отмечена у пациентов моложе 60 лет. Наконец, ретроспективный анализ, проведенный IMDC среди более чем 7000 пациентов с мПКК, получавших либо пазопаниб, либо сунитиниб, показал сходный ОР для ВБП независимо от состояния по шкале Карновского (Ruiz-Morales et al., 2016). Кроме того, благоприятный профиль безопасности позволяет использовать пазопаниб у пациентов в трудоспособном возрасте, поскольку выраженная токсичность может снизить качество их жизни.

Пациенты с низким или промежуточным риском

Ключевые клинические исследования практически всех таргетных агентов включали пациентов с низким или промежуточным риском по критериям MSKCC, которым до начала терапии проводилась циторедуктивная нефрэктомия (89-91%; Hurwitz et al., 2009; Hutson et al., 2010). ВБП не зависела от степени риска по MSKCC, возраста и статуса по шкале ECOG (Hurwitz et al., 2009; Hutson et al., 2010). Аналогичным образом, в исследовании COMPARTZ результаты не зависели от прогностической степени риска по MSKCC (Motzer et al., 2013).

В исследовании Christie у пациентов с низким риском (MSKCC и IMDC) ВБП составляла 29 мес, тогда как медиана ОВ на момент анализа не была достигнута (Galvis et al., 2013). В Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона среди пациентов группы низкого риска MSKCC медиана ВБП достигла 21,1 мес, а ОВ – 35,4 мес. Аналогичные результаты были получены с использованием модели IMDC (Matrana M. et al., 2016). В исследовании SPAZO у пациентов с низким риском по IMDC ВБП достигла 32,4 мес, а общая выживаемость при 2-летнем периоде наблюдения составила 81,6%. Также отмечена более длительная ОВ по сравнению с пациентами промежуточного (21,6 мес) или высокого риска (7,1 мес) (Pérez-Valderrama et al., 2016).

Пациенты с плохим прогнозом

Примерно 20-30% пациентов с мПКК – это пациенты группы плохого прогноза по критериям MSKCC или IMDC (Porta et al., 2016). В исследовании COMPARZ 12 и 19% пациентов имели плохой прогноз согласно критериям MSKCC и IMDC соответственно (Motzer et al., 2013), тогда как в исследование III фазы было включено только 3% пациентов с плохим прогнозом по MSKCC (Sternberg et al., 2010). В этих исследованиях лечение пазопанибом обеспечивало увеличение ВБП или не уступало по эффективности лечению сунитинибом независимо от прогностической модели. В нескольких исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, клинические исходы пациентов с плохим прогнозом были выделены после стратификации рисков (Galvis et al., 2013; Kim et al., 2016; Matrana M. et al., 2016; Pérez-Valderrama et al., 2016). Как и ожидалось, у пациентов с плохим прогнозом эффективность лечения была ниже, чем у пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза. Например, в исследовании SPAZO пациенты с плохим прогнозом (23,4%) имели более низкую ВБП (4 мес) и ОВ (7,1 мес) по сравнению с общей популяцией (Pérez-Valderrama et al., 2016). Ретроспективный обзор показал, что ВБП на фоне пазопаниба у 172 пациентов с мПКК группы плохого прогноза (по модифицированным критериям MSKCC) выше, чем на фоне сунитиниба (9,8 против 4,3 мес, p=0,04; Kim et al., 2016). В исследовании сообщалось о гематологической токсичности, гипертонии и ладонно-подошвенном синдроме (Kim et al., 2016). Тем не менее профиль безопасности пазопаниба делает его оптимальным вариантом для пациентов с плохим прогнозом, учитывая соотношение риска и пользы.

Пациенты, нуждающиеся в уменьшении размера опухоли

В исследовании III фазы ЧОО при назначении пазопаниба составляла 30% в общей популяции и 32% у ранее не леченных пациентов (Sternberg et al., 2010). Кроме того, исследование COMPARZ показало, что ЧОО на фоне терапии пазопанибом была значительно выше по сравнению с сунитинибом (31 против 25%, p=0,03; Motzer et al., 2013). Активность пазопаниба также была подтверждена в условиях реальной клинической практики: согласно результатам исследования SPAZO, в общей популяции пациентов ЧОО составляла 30,3% (Pérez-Valderrama et al., 2016), а эффективность зависела от общего состояния (ЧОО 44% в группе низкого риска против 17,3% в группе высокого риска, Pérez-Valderrama et al., 2016). Эти данные говорят о том, что пазопаниб играет значительную роль в уменьшении размера опухоли (Rothermundt et al., 2015).

Пациенты с саркоматоидной ПКК

Саркоматоидная трансформация наблюдается в 5% случаев ПКК (Bellmunt et al., 2014). Было показано, что даже небольшое количество клеток с саркоматоидной трансформацией может быть клинически значимым и поэтому должно учитываться (и по возможности количественно) при проведении гистологического исследования (Lopez-Beltran et al., 2006). Не только саркоматоидная ПКК ассоциируется со снижением ВБП и ОВ (ОР 1,5; p<0,0001; Kyriakopoulos et al., 2015), но и саркоматоидная дедифференцировка ≤40% (Park et al., 2016) или <20% (p<0,001; Golshayan et al., 2009) также была определена как независимый прогностический фактор, влияющий на ВБП, у пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы. Лучший ответ на VEGFR-ингибиторы был достигнут у пациентов с саркоматоидным компонентом <10% (Park et al., 2014). Недавний метаанализ подтвердил, что активность пазопаниба в отношении саркоматоидной ПКК не хуже, чем при светлоклеточной ПКК (Vera-Badillo et al., 2014).

Гепато- и кардиотоксичность

Гепатотоксичность, главным образом повышение трансаминаз, у пациентов, получающих пазопаниб, возникает довольно часто. В большинстве случаев увеличение уровня трансаминаз протекает бессимптомно, возникает через 3-9 недель от начала терапии (медиана 42 дня) и проходит в течение 30 дней (Powles et al., 2015). Однако потенциальная гепатотоксичность пазопаниба может

влиять на процесс принятия решений при выборе терапии и мониторинге пациентов. Недавно модель, основанная на характеристиках пациента (возраст, пол, раса, гипертония, ФС, тип опухоли, предшествующее противоопухолевое лечение, сопутствующая терапия рядом препаратов, вес, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и билирубин), показала хороший результат в качестве предиктора развития гепатотоксичности (Kattan et al., 2017). После дальнейшей проверки этот инструмент может быть полезен в персонализации терапии.

Кардиотоксичность часто наблюдается при использовании ингибиторов тирозинкиназы VEGFR, однако не является классовым эффектом. Эти препараты следует с осторожностью применять у пациентов с низким исходным уровнем частоты сердечных сокращений (<60 уд/мин), наличием в анамнезе обмороков или аритмии, при слабости синусового узла или застойной сердечной недостаточности (Heath et al., 2013).

Метастатическая несветлоклеточная карцинома почки

Несветлоклеточный вариант ПКК является гетерогенной группой гистологических подтипов и включает в себя папиллярную, хромофобную, медуллярную и неклассифицированную ПКК и карциному собирательных канальцев. Для распространенной светлоклеточной ПКК доступны различные варианты терапии высокой степени доказательности. Напротив, для нсПКК в настоящее время имеется не так много терапевтических возможностей. Существует ограниченное количество данных об эффективности и безопасности пазопаниба у пациентов с нсПКК, хотя препарат часто используется при этой форме заболевания из-за отсутствия других доступных методов лечения пациентов ПКК с несветлоклеточной гистологией.

Ретроспективный анализ данных пациентов с метастатической нсПКК, которые получали пазопаниб в первой линии терапии в период с ноября 2009 по ноябрь 2012 г. в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона, позволил изучить эффективность пазопаниба при таком заболевании. Первичной конечной точкой была безопасность пазопаниба. Токсичность и побочные эффекты оценивались согласно классификации общей терминологии критериев побочных эффектов Программы оценки терапии рака Национального института рака, США (версия 3). Вторичная конечная точка заключалась в оценке эффективности пазопаниба. Частоту ответа опухоли измерял независимый рентгенолог с учетом Критериев оценки ответа солидных опухолей (версия 1.1). Для выявления каких-либо связей ОВ и ВБП с характеристиками пациента были использованы log-rank тесты и одномерные модели Кокса.

Были найдены записи 29 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Эти пациенты были идентифицированы в аптечных и ведомственных базах данных. Согласно оценке риска по критериям MSKCC, пациенты были выделены в 3 группы: 17% пациентов низкого риска (0 факторов риска по MSKCC), 69% – промежуточного риска (1 или 2 фактора риска по MSKCC) и 14% – высокого риска (3 фактора риска по MSKCC). Распределение пациентов по критериям Хэнга – 21, 58 и 21% соответственно. Из 29 пациентов с метастатической нсПКК 9 получали пазопаниб в первой линии терапии, а 20 – во второй. Гистопатологические подтипы были следующими: у 24% – папиллярная ПКК, у 14% – хромофобная, у 17% – неклассифицированная, а у 45% – другие подтипы, включая карциному собирательных канальцев, транслокацию Xp11.2 и различные подтипы с саркоматоидной дедифференцировкой. Все пациенты прекратили прием пазопаниба перед анализом. Восемнадцать пациентов умерли к моменту анализа (5 в группе первой линии и 13 в группе терапии спасения).

У 3 пациентов (папиллярная, хромофобная и неклассифицированная ПКК) в первой линии и у 1 пациента во второй линии терапии получен частичный ответ. Общая выживаемость была выше при проведении нефрэктомии, а также у пациентов молодого возраста, неевропеоидной расы, при отсутствии метастазов в костях, с нормальным количеством тромбоцитов, более высоким уровнем альбумина, общее состояние которых по шкале Карновского было >80. Медиана ВБП составила 8,1 и 4 мес, а медиана ОВ – 31 и 13,6 мес в группе первой и второй линии терапии соответственно.

Результаты исследования подтверждают, что пазопаниб эффективен, имеет ожидаемый и управляемый профиль безопасности у пациентов с метастатической нсПКК. Эффективность сопоставима с данными, полученными в результате основного исследования III фазы, проведенного Sternberg и соавт. У пациентов со светлоклеточной мПКК (91%) или явным преобладанием светлоклеточной гистологии (9%) ВБП была сопоставима с таковой у пациентов с нсПКК в первой линии терапии (9,2 и 8,1 мес соответственно). Получен высокий коэффициент ответа как в первой, так и во второй линии терапии. Медиана ОВ у пациентов в первой линии терапии в этом исследовании сопоставима с медианой ОВ в исследовании COMPARZ – 31 и 28,4 мес соответственно. Согласно большому метаанализу исследований, у 471 пациента с несветлоклеточным вариантом ПКК средний показатель ВБП при всех вариантах таргетной терапии составил 7,9 мес. В настоящее время в клинике Мэйо проводится исследование II фазы по применению пазопаниба в первой и второй линии терапии при метастатической нсПКК.

Пазопаниб относительно хорошо переносился в общей популяции пациентов, побочные эффекты 1 или 2 степени встречались в 83% случаев. Прекратить лечение из-за побочных эффектов были вынуждены 21% пациентов. Отмечена более низкая частота повышения трансаминаз (24%), чем ранее сообщалось в исследованиях, вероятно, из-за недостаточной отчетности об отклонениях в лабораторных тестах, проводившихся в ходе ретроспективных исследований.

Пазопаниб является одним из вариантов терапии ранее не леченных пациентов с мПКК. Препарат продемонстрировал обнадеживающие результаты у лиц молодого возраста и пациентов с хорошим прогнозом. Благоприятный профиль безопасности делает пазопаниб перспективным для лечения ослабленных пациентов, лиц пожилого возраста и больных с неблагоприятным прогнозом. Подтвержденные эффективность и безопасность пазопаниба для пациентов с метастатической нсПКК открывают более широкие возможности терапии этой гетерогенной группы заболеваний.

Литература

1. Porta C. et al. Pazopanib in patients with clear-cell renal cell carcinoma: Seeking the right patient, 2017.
2. Matrana M.R. et al. Outcomes of patients with metastatic noneclear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib. Clinical Genitourinary Cancer, 2016.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

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

Клиника «Инновация»: европейские стандарты лечения

В современном мире очень важной является работа в рамках доказательной медицины, что позволяет пациенту получить наиболее эффективное лечение. Одним из медицинских учреждений Украины, где помощь онкологическим пациентам оказывают исключительно по международным стандартам, является клиника «Инновация». О возможностях клиники, основных направлениях работы, перспективах на будущее мы поговорили с главным врачом «Инновации» Павлом Юрьевичем Гриневичем.

П.Ю. Гриневич

? Расскажите об основных направлениях работы вашей клиники.

– «Инновация» – европейская клиника, предоставляющая очень качественную медицинскую помощь. Клиника открывалась в 2009 г., когда в украинском законодательстве, а именно в медицинском секторе, работа осуществлялась исключительно по украинским стандартам. Безусловно, украинские стандарты очень сильно отставали от европейских, так как переводились с опозданием в 3-4 года, что в онкологии неприемлемо.

«Инновация» представлена на рынке как частная онкологическая клиника, работающая только по международным протоколам. Другой отличительной чертой является работа по схеме замкнутого цикла. Это означает, что на базе клиники диагностика и лечение (химио- и лучевая терапия, а также хирургическое вмешательство) проводятся в полном объеме. Не у каждой частной клиники есть возможность организовать полный спектр помощи онкологическим пациентам.

Основные направления работы клиники – общая онкология и онкогематология. Химиотерапия проводится практически при всех нозологиях, хирургическое лечение охватывает все локализации, за исключением опухолей центральной нервной системы и органов головы и шеи.

? Что еще выделяет клинику среди других медицинских учреждений?

– Название клиники говорит само за себя. На момент открытия в ней было представлено уникальное на то время оборудование. Мы сконцентрировали в клинике комплекс нового высокотехнологичного диагностического оборудования, лабораторий, новых операционных и других самых современных медицинских технологий. На сегодняшний день возможность получить в одной клинике полный спектр медицинских услуг, включая диагностику и все типы лечения, крайне важна для пациентов. Это дает им неоспоримые преимущества – получение точной информации в очень короткий промежуток времени и возможность начать лечение без промедления. Это чрезвычайно важно в онкологии, когда должны соблюдаться все временные промежутки между постановкой диагноза и началом лечения.

В направлении «маммология» мы были самой инновационной онкологической клиникой как среди частных, так и среди государственных учреждений. Наличие хорошего оборудования позволяет лечить пациентов по самым современным стандартам и на высоком уровне. В настоящее время клиника полностью укомплектована диагностическим и лечебным оборудованием, которое позволяет выполнять практически весь объем предоставляемых услуг. В области медикаментозной терапии мы используем химио- и гормональные препараты, таргетную терапию. С помощью специальных молекулярных анализов лечение подбирается в зависимости от типа опухолевых клеток пациента, что позволяет обеспечить персонализированный подход.

? Международное сотрудничество открывает новые горизонты и перспективы в лечении онкологических пациентов. Как с этим обстоят дела?

– Мы приглашаем зарубежных специалистов, что обеспечивает новые возможности, среди которых партнерство, консультации, обучение и повышение квалификации наших сотрудников. Поскольку клиника открывалась при непосредственном участии немецких онкологов, а в основе идеологии лежало создание клиники по европейскому образцу, мы активно работаем с врачами из Германии. Мы пригласили в клинику немецкого онкодиетолога Инну Лавренюк, которая разрабатывает специальные стандарты питания для онкологических пациентов. Дело в том, что опухолевая клетка питается определенными веществами в организме, и за счет сбалансированного рациона во время прохождения химиотерапии можно вывести опухолевую клетку в искусственное голодание, когда она будет наиболее подвержена воздействию основного типа лечения, что в разы повышает эффективность терапии. Это направление является уникальным для Украины.

Последние несколько лет мы тесно сотрудничаем с турецкой сетью клиник «Аджибадем». Это позволяет не только предоставить пациенту консультацию от приглашенных ведущих иностранных специалистов, но и оказывать технически наиболее сложные услуги, которые пока не доступны в Украине.

При необходимости мы направляем пациентов в другие иностранные клиники для проведения сложных операций (роботизированные лапароскопические вмешательства, выполнение специализированных операций на головном мозге). Это позволяет нам обеспечить такой же уровень качества, что и в зарубежных клиниках. На сегодняшний день в нашей клинике лечатся пациенты из Пакистана, Грузии, Италии, сотрудники различных иностранных посольств.

Клиника сертифицирована по нескольким направлениям. В мае 2015 г. «Инновация» получила официальное международное признание, подтверждением которого стал сертификат ISO 9001-2008. Кроме того, клиника имеет украинский сертификат ДСТУ ISO 9001:2009. Мы используем только международные протоколы (ESMO, NCCN) и те препараты или медицинские расходные материалы, которые прошли оценку соответствия. Благодаря этому наша клиника ничем не отличается от ведущих клиник Израиля, Германии, Франции или США.

? Каковы планы клиники на будущее?

– Клиника уже нуждается в расширении. Мы работаем в этом направлении, поскольку видим необходимость создания региональных филиалов. Хочется, чтобы медицинское сообщество воспринимало частный сегмент медицины как абсолютно надежного партнера в лечении пациента. Мы открыты для сотрудничества и готовы рассматривать любые предложения по взаимодействию и партнерству.

В завершение хотелось бы подчеркнуть, что вне зависимости от того, относится наше медицинское сообщество к частному или государственному сектору оказания помощи, важно, чтобы оно достигало тех целей, которые в него заложены: работать во благо пациента.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

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

В тематическом номере 5 (51) за декабрь 2017 р. были рассмотрены задачи по профилактике, риску развития и генетическому скринингу рака молочной железы. Продолжая рубрику «Школа онколога», публикуем задачи, посвященные диагностике, стадированию и лечению этого заболевания. Задачи по терапии рака молочной железы в зависимости от молекулярных подтипов опухоли будут представлены в следующих выпусках издания.

Рак молочной железы: диагностика, стадирование, лечение

Продолжение. Начало – в № 5 (51), 2017 г., стр. 23-25.

На протяжении последних 10 лет изменились парадигмы лечения больных раком молочной железы (РМЖ).

Новые подходы в клинической онкологии, основанные на достижениях постгеномной эры, привели к реальному улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения.

Современная маммология направлена на достижение функционального и эстетического результата, уменьшение общей токсичности, повышение уровня социальной адаптации больных, в том числе и завершивших противоопухолевое лечение. Соблюдение современных стандартов диагностики, стадирования и лечения РМЖ в сочетании с реализацией персонифицированной стратегии являются требованиями современной онкомаммологии.

Задачи составлены с учетом современных рекомендаций NCCN, ESMO, ASCO, ABC.

Вопросы и клинические задачи

1 ***Что является золотым стандартом диагностики РМЖ? Укажите комбинацию методов.***

А. Клиническое обследование
Б. Ультразвуковое исследование молочной железы
В. Маммография
Г. Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочной железы
Д. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – компьютерная томография (КТ)
Е. Cor-биопсия
Ж. Тонкоигольная биопсия

2 ***Какие лабораторные анализы необходимо выполнить во время первичной диагностики РМЖ?***

А. Развернутый общий анализ крови
Б. Исследование функций печени и почек
В. Определение уровня альфа-фосфатазы
Г. Исследование уровня кальция
Д. Определение уровня эстрадиола
Е. Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона
Ж. Определение уровня СА-15-3
З. Все перечисленное

3 ***Какие опухоли по данным иммуногистохимического исследования считаются эндокриночувствительными?***

А. Экспрессирующие ER >1%
Б. Экспрессирующие ER >10%
В. Экспрессирующие ER >50%
Г. Экспрессирующие ER = 100%
Д. Все перечисленные

4 ***Какие результаты иммуногистохимического исследования свидетельствуют о наличии HER2-позитивной опухоли?***

А. Полное окрашивание мембраны HER2 >1%
Б. Полное окрашивание мембраны HER2 >10%
В. Полное окрашивание мембраны HER2 >50%
Г. Полное окрашивание мембраны HER2 >75%

5 ***В каких случаях необходимо повторное иммуногистохимическое определение статуса тканей опухоли после cor-биопсии?***

А. Мембранное HER2-окрашивание в протоковой карциноме *in situ* (DCIS)
Б. Цитоплазматическое окрашивание HER2
В. Мембранное HER2-окрашивание 30% опухолевых и 10% нормальных протоковых клеток
Г. Местнорецидивный РМЖ
Д. Метастатический HER2- РМЖ
Е. ER-, PR-, HER2- статус опухоли

6 ***Какие факторы влияют на показатели отдаленной выживаемости при РМЖ?***

А. Клиническая стадия заболевания TNM
Б. Возраст начала заболевания
В. Биология опухоли – экспрессия ER
Г. Биология опухоли – экспрессия HER2
Д. Биология опухоли – Ki-67
Е. Биология опухоли – генная сигнатура

7 ***В каких случаях у пациенток с РМЖ необходимо изучать комбинацию генов по шкале Oncotype DX?***

А. ER+, HER2- пациентки категории T1-3, N0 или N1mi (стадии 1А, 1В, IIB)
Б. ER+, HER2- пациентки категории T1, N1 (стадия IIA)
В. ER+, HER2- пациентки категории T1, N2 (стадия IIIA)
Г. С целью прогнозирования рецидива у больных с ранними, N0 стадиями ER+ РМЖ, у которых планируется длительная (10 лет) адъювантная гормонотерапия

8 ***Какие утверждения относительно протоковой карциномы in situ (DCIS) и дольковой карциномы in situ (LCIS) являются правильными?***

А. DCIS обнаруживается на маммограммах в 15-30% случаев
Б. LCIS обнаруживается на маммограммах в 10% случаев
В. LCIS обнаруживается случайно при биопсиях по поводу доброкачественных образований
Г. DCIS следует лечить так же, как и инвазивный РМЖ
Д. Исследование сигнальных лимфатических узлов при DCIS во время операции необходимо выполнять рутинно

9 ***Какие утверждения относительно лучевой терапии (ЛТ) по поводу DCIS являются правильными?***

А. Послеоперационная ЛТ увеличивает общую выживаемость больных с DCIS после органосохраняющей операции
Б. Послеоперационная ЛТ снижает риск локального неинвазивного рецидива, но не уменьшает риск инвазивного рецидива у больных с DCIS
В. Послеоперационная ЛТ снижает 10-летний риск любого рецидива (неинвазивного и инвазивного)
Г. После мастэктомии у пациенток с DCIS ЛТ не рекомендуется
Д. Результаты послеоперационной ЛТ не зависят от характера проводимого адъювантного лечения

10 ***Какие существуют способы профилактики инвазивного рака при интралобулярной неоплазии (LCIS)?***

А. Здоровый образ жизни
Б. Применение селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (SERM) – тамоксифена, торемифена
В. Прием ингибиторов ароматазы
Г. Применение бисфосфонатов
Д. Прием метформина
Е. Органосохраняющая лампэктомия + радиотерапия

11 ***Какой метод является синонимом «консервативной хирургии» при РМЖ?***

А. Лампэктомия
Б. Туморэктомия
В. Широкое иссечение (wide excision)
Г. Квадрантэктомия
Д. Модифицированная резекция по Пейти
Е. Модифицированная резекция по Мадену

12 ***У женщины, 60 лет, с клинически диагностированным ранним РМЖ (T1N0M0 ER+, HER2-) запланирована хирургическая операция (лампэктомия) как первый этап лечения. В дальнейшем планируется проведение ЛТ и адъювантной эндокринотерапии. Во время оперативного вмешательства выявлен один положительный сигнальный лимфатический узел (SLN) в подмышечной области. Необходимо ли продолжить лимфатическую подмышечную лимфодиссекцию?***

А. Необходимо выполнить лимфодиссекцию 1-2 уровня
Б. Необходимости в продолжении подмышечной лимфодиссекции нет

13 ***Какое из следующих утверждений является неверным?***

А. Дооперационная ЛТ в комбинации с эндокринотерапией может увеличить количество полных патологических ответов (pCR) у больных с T1-2N0-1 стадиями люминального РМЖ
Б. ЛТ после радикальной мастэктомии снижает риск локального рецидива и смерти от РМЖ
В. ЛТ после радикальной мастэктомии показана у больных с более чем 4 позитивными подмышечными лимфатическими узлами
Г. ЛТ после радикальной мастэктомии показана у пациенток с 1 позитивным подмышечным лимфатическим узлом
Д. ЛТ после радикальной мастэктомии показана у больных с T3-4 N0
Е. На эффективность постмастэктомической ЛТ влияет характер адъювантной системной терапии
Ж. Отдаленные результаты ЛТ после мастэктомии лучше у женщин в период пременопаузы

Продолжение на стр. 34.

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

Рак молочной железы: диагностика, стадирование, лечение

Продолжение. Начало на стр. 33.

Правильные ответы

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ответ	А, В, Е	А, Б, В, Г, Д, Е	В	Б	А, Б, В, Г, Д, Е	А, Б, В, Г, Е	А, Г	А, В, Г	В, Г, Д	Б, В	А, Б, В, Г	Б	А, Е, Ж

Комментарии

1 Золотым стандартом диагностики РМЖ является комбинация трех методов: клинического обследования молочных желез, маммографии и cor-биопсии определяемых опухолей.
Первичная МРТ молочных желез не является стандартом обследования, но может быть полезной при планировании органосохраняющей операции у больных с инвазивной дольковой карциномой, при оценке результатов неоадъювантной терапии и при наблюдении за женщинами группы высокого риска развития наследственного BRCA-ассоциированного рака.
ПЭТ-КТ может обнаруживать отдаленные метастазы, не выявляемые другими методами радиологической визуализации, но не должна использоваться в обычном режиме диагностики.
Дополнительные радиологические исследования (костной, центральной нервной систем) должны применяться только при наличии соответствующих жалоб со стороны больной.
Точность диагностики cor-биопсии превосходит таковую тонкоигольной биопсии (по данным последней нельзя отличить инвазивный рак от *carcinoma in situ*).

2 Согласно Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015), во время первичного обследования больных с РМЖ необходимо выполнить полный анализ крови, определить состояние функций печени и почек, а также уровни альфа-фосфатазы и кальция. Определение уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови является обязательным у женщин в период перименопаузы, когда планируется проведение эндокринной терапии и есть сомнения относительно сохранения остаточной функции яичников.

3 Понятия «гормонопозитивный РМЖ» и «гормоночувствительный РМЖ» отличаются. Эксперты Сен-Галлена сегодня определяют люминальный тип А РМЖ при наличии экспрессии ER >1%. Гормоночувствительным является рак с экспрессией ER >50%, хотя показаниями для эндокринотерапии являются все виды РМЖ с любым уровнем экспрессии стероидных рецепторов.

4 Американское общество клинических онкологов и патологов (American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists, ASCO-CAP) внесло изменения в определение «HER2-положительный рак молочной железы». Результат «3+» сегодня используется в случаях, когда полное мембранное окрашивание на маркер HER2 наблюдается более чем в 10% клеток, а не в 30% клеток, как это было ранее. Аналогичные изменения произошли при интерпретации FISH-теста. Положительным считается результат, если количество копий гена *HER2* составляет ≥6 или соотношение HER2/хромосома 17 ≥2 вместо 2,2.
Согласно рекомендациям ASCO-CAP, если случай определяется как двусмысленный после двух последующих исследований, на мультидисциплинарной комиссии следует рассмотреть вопрос назначения трастузумаба.

5 Во всех представленных случаях следует повторно исследовать иммуногистохимический статус опухоли.
В изучаемом препарате должна быть только инвазивная карцинома (если нет – биопсию следует повторить). Не следует оценивать DCIS.
Цитоплазматическое окрашивание HER2 считается ложной реакцией и не должно учитываться при определении статуса опухоли.
Согласно рекомендациям ASCO-CAP, при рецидиве или метастазах опухоли с HER2- следует повторно исследовать ее фенотип.
При наличии тройного негативного фенотипа РМЖ, установленного по данным cor-биопсии, обязательным считается повторное исследование всего материала, полученного после хирургического удаления опухоли (феномен интратуморальной гетерогенности). Кроме этого, следует учитывать условия, при которых был получен и хранился опухолевый матриал. Так, при вакуумной биопсии можно извлечь артефакт, в котором клетки разрушаются (невозможно оценить ядерное, цитоплазматическое или мембранное окрашивание) – анализ следует повторить.
Окрашивание мембраны должно быть интенсивным, равномерным и однородным. Следует игнорировать неполное или бледное окрашивание мембраны.
Если окрашивание цитоплазмы скрывает окрашивание мембраны, необходимо повторить анализ или применить FISH-методику.
Если получено окрашивание нормальных протоковых и дольковых клеток – анализ следует отклонить.
Материал считается непригодным для исследования и требует проведения повторных тестов, если ткани опухоли были зафиксированны не в нейтральном забуферованном формалине, если ткани после эксцизионной биопсии фиксированы в формалине менее 6 ч или более чем 48 ч (не является абсолютным критерием исключения, но время фиксации должно быть указано).

6 С XX века было известно, что на прогноз РМЖ влияют клиническая стадия заболевания TNM и возраст пациента (одинаково плохие результаты обычно регистрируются у женщин, заболевших в возрасте менее 40 лет).
Perou и Sorlie (2003) показали, что выживаемость при РМЖ зависит не только от клинических факторов, но и от молекулярного подтипа опухоли, суррогатным критерием которого являются иммуногистохимические маркеры (ER, PR, HER2).
Клинические и биологические характеристики (возраст, стадия, экспрессия ER, HER2 и гистологическая градация G) были интегрированы в прогностические системы оценки, позволяющие относительно точно оценивать вероятность смерти от РМЖ. Примерами таких прогностических шкал являются Nottingham Prognostic Index (NPI), Adjuvant! Online (www.adjuvantonline.com) и PREDICT.
Рецепторы ER/PR и HER2 являются единственными доказанными предиктивными маркерами, позволяющими выбирать пациентов для назначения эндокринной терапии или анти-HER2-терапии. Высокая экспрессия ER обычно связана с большей резистентностью к химиотерапии.
Маркер индекса пролиферации Ki-67 дает возможность прогнозировать ответ на терапию, но не влияет на прогноз и принятие клинического решения. Значение этого маркера может быть ограниченным в условиях диссеминированной прогрессии.
В дальнейшем было установлено, что гетерогенность РМЖ значительно больше, чем показывают данные иммуногистохимических исследований. Так, при некоторых формах люминального молекулярного подтипа А отмечается хорошая выживаемость, а выживаемость при других такая же низкая, как при тройном негативном РМЖ.
Прогноз при люминальных типах РМЖ сегодня основан на анализе группы генов некоторых молекулярных сигнатур: MammaPrint (Agendia, Amsterdam, Netherlands), Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA), Prosigna (Nanostring technologies, Seattle, WA), Endopredict (Myriad Genetics), которые позволяют получить дополнительную прогностическую информацию для оценки патологии и для определения преимущества адъювантной химиотерапии в различных гетерогенных группах пациенток с РМЖ.
Согласно ретроспективному анализу данных, при ER-позитивном РМЖ подтверждена прогностическая ценность MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna и Endopredict (уровень доказательности IB). Прогностическая ценность MammaPrint была подтверждена в проспективном нерандомизированном клиническом исследовании Raster.
Клиническая польза Mammaprint и Oncotype DX сегодня оценивается в крупных рандомизированных проспективных клинических исследованиях MINDACT, WSG PLAN B, TAILORx и RxPONDER.
Таким образом, не только общепринятые клинические характеристики больного и экспрессия некоторых белков в опухоли, но также комбинация различных генов имеют прогностическое значение и могут оказывать влияние на выбор лечебной тактики.

7 Согласно рекомендациям NCCN, ASCO и экспертов Сен-Галлена, мультигенная платформа Oncotype DX используется у больных с ранними клиническими стадиями РМЖ и положительными рецепторами ER для определения наиболее оптимального адъювантного режима – стандартная эндокринная терапия или стандартная эндокринная терапия + химиотерапия.
Уточняется, что исследование проводится не при всех ранних клинических стадиях РМЖ, а только при N0 и N1mi (поражение ≥2 мм).
При поражении регионарных лимфатических узлов (N1, N>1) проведение адъювантной химиотерапии сегодня является обязательным независимо от рецепторного статуса опухоли.

8 Протоковая карцинома *in situ* обнаруживается на маммограммах в 15-30% исследований и выглядит как микроскопическое отложение солей кальция. Средний возраст женщин с DCIS составляет 50-69 лет.
Дольковая карцинома *in situ* (правильное современное название – лобулярная неоплазия) не может быть обнаружена с помощью маммографии. Как правило, она выявляется случайно во время выполнения биопсии доброкачественных образований молочной железы. В LCIS обычно имеется сильно выраженная экспрессия ER, низкая скорость пролиферации, снижение экспрессии Е-кадгерина и потеря гена *CDH1* на хромосоме 16q22.
DCIS следует лечить так же, как инвазивный РМЖ (операция + эндокринотерапия, операция + радиотерапия, операция + эндокринотерапия + радиотерапия).
Лобулярная неоплазия (ранее называлась лобулярной карциномой *in situ*), в отличие от DCIS, не является предшественником инвазивного рака. Она рассматривается как фактор риска для возможного будущего развития инвазивного рака в обеих молочных железах (относительный риск 5,4-12) и поэтому не требует активного лечения. Однако плеоморфный вариант дольковой неоплазии может протекать аналогично DCIS, и таким больным

после обсуждения мультидисциплинарной комисии может быть проведено соответствующее лечение.

Риск наличия микрометастазов или изолированных опухолевых клеток в сигнальном лимфатическом узле по данным иммуногистохимического исследования у больных с DCIS очень невысок (около 5%), и поэтому рутинно выявление этого узла не проводится. Однако некоторые факторы повышают риск поражения лимфатических узлов. К ним относятся: увеличение массы первичной опухоли, повышение плотности тканей железы при маммографии, плохо дифференцированная DCIS, более молодой возраст пациентки и большая степень микрокальцификации.

9 Целью адъювантной ЛТ при DCIS является снижение риска локального рецидива. ЛТ при DCIS не влияет на отдаленную выживаемость.

Использование ЛТ после органосохраняющей лампэктомии у больных с DCIS снижает частоту как инвазивных, так и неинвазивных локальных рецидивов, но не изменяет общую выживаемость больных.

У пациентов с размерами DCIS <10 мм и адекватными хирургическими краями резекции риск локального рецидива настолько низок, что послеоперационную ЛТ можно не назначать (хотя данных рандомизированных исследований для подобного заключения недостаточно).

Поскольку полная мастэктомия у пациенток с DCIS является радикальным хирургическим вмешательством, послеоперационная ЛТ при условии чистых краев резекции у таких больных не рекомендуется (Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015).

Преимущества послеоперационной ЛТ не зависят от характера адъювантного лечения.

10 Поскольку интралобулярная неоплазия (LCIS) не предшествует инвазивному РМЖ, а является индикатором риска, эта патология не требует локального лечения. При LCIS хирургические методы лечения и радиотерапия не применяются.

Более актуальными при LCIS являются профилактические мероприятия, направленные на внешние управляемые факторы риска и методы медикаментозной профилактики.

Общие стратегии профилактики РМЖ заключаются в изменении образа жизни: профилактика ожирения, поддержание физической активности, умеренное употребление алкоголя.

Согласно результатам, полученным в ходе больших исследований IBIS2 и NSABP B-35, профилактическое использование ингибиторов ароматазы (анастрозол) также может быть рекомендовано в клинической практике.

Обнадеживающие предварительные результаты показывают другие агенты, в частности бисфосфонаты и метформин.

Тамоксифен (торемифен) является единственным средством химической профилактики РМЖ, однако отношение женщин к профилактическому использованию SERM является сдержанным из-за риска развития осложнений (рак эндометрия и тромбоз глубоких вен нижних конечностей у лиц старше 65 лет – исследования UK/ANZ DCIS и NSABP B-24).

11 Синонимами «консервативной хирургии» молочной железы являются лампэктомия, туморэктомия, широкое иссечение, квадрантэктомия.

К органосохраняющим операциям не относится модифицированная радикальная мастэктомия по Пейти (Пейти – Дайсону), которая предполагает удаление молочной железы, малой грудной мышцы, подмышечной клетчатки 1-3 уровня и подлопаточной клетчатки.

Модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену также не является органосохраняющей операцией, поскольку предполагает одномоментное удаление молочной железы, подлежащей фасции, подлопаточной, подмышечной 1-2 уровня и межмышечной клетчатки с лимфатическими узлами.

12 При наличии клинически позитивных подмышечных лимфатических узлов и при условии, что больная до операции не получала неоадъювантную терапию, требуется выполнение подмышечной лимфодиссекции.

Обычная подмышечная диссекция включает в себя *en block* резекцию лимфатических узлов 1 и 2 уровней. Подмышечная вена, длинный грудной нерв и торакодорсальный нервно-сосудистый пучок должны быть при этом идентифицированы и сохранены. После такого объема лимфодиссекции у пациенток часто развиваются парестезии, брахиальная нейропатия, а у 25% женщин в течение первого года – лимфоэдема верхней конечности различной степени тяжести.

При инвазивном РМЖ с клинически негативным дооперационным статусом лимфатических узлов (cN-) стандартной процедурой является не профилактическая подмышечная лимфодиссекция, а выявление сигнального лимфатического узла (SLN).

Рекомендации по лечению женщин с SLN+ зависят от характера предшествующей терапии, стадии опухоли, запланированной адъювантной терапии и пожеланий пациента.

В случае, описанном в задаче, выполнение подмышечной лимфодиссекции не требуется (табл.) – рекомендации Breast Cancer Essentials for Clinicians, ESMO (2017).

Таблица. **Современные рекомендации по лечебной тактике после выявления сигнального лимфатического узла**

Лимфатический узел	Соответствие критериям	Рекомендация
SLN-		Подмышечная лимфодиссекция не требуется
SLN+ • Позитивные 1-2 лимфатических узла • «Консервативная хирургия» молочной железы • После операции планируется ЛТ • Предшествующая неоадъювантная терапия не проводилась	Пациент соответствует всем критериям	Подмышечная лимфодиссекция не требуется
SLN+ • >2 позитивных лимфатических узлов • >5 см размер первичной опухоли • Мастэктомия • ЛТ не планируется • Проведена неоадъювантная терапия	Пациент соответствует хотя бы 1 критерию	Рассмотреть либо аксиллярную диссекцию, либо ЛТ подмышечной области
Выявление SLN не проводилось		Рассмотреть либо аксиллярную диссекцию, либо ЛТ подмышечной области

13 Неоадъювантная ЛТ при клинически ранних стадиях РМЖ (T1-2, N0-2), т.е. при первично операбельных опухолях, не применяется.

ЛТ после радикальной мастэктомии является абсолютным стандартом у больных с четырьмя и более позитивными подмышечными лимфатическими узлами. Было показано также, что постмастэктомическая ЛТ должна применяться и у больных с T1-2 и с одним-тремя позитивными лимфатическими узлами, а также при T3-4, N0.

ЛТ после мастэктомии снижает риск локального рецидива, любого рецидива и смерти у пациентов указанных категорий. Тем не менее, у некоторых пациентов (с люминальным раком, N0, в возрасте старше 70 лет) риск возникновения рецидива будет намного ниже, чем токсичность радиационного лечения. Это является основанием для отказа от адъювантной ЛТ у данной категории больных (рекомендации ASCO, 2014).

Преимущества ЛТ в плане долгосрочной выживаемости не зависят от менструального статуса и характера адъювантной системной терапии.

НОВИНИ

Мікропухирці проти раку

Спочатку мікропухирці розроблялися для підвищення ефективності ультразвукової візуалізації. Однак ідея доставки наповнених киснем мікропухирців усередину пухлини за допомогою ультразвуку здалася вченим перспективною, тому що більшість солідних пухлин збіднені киснем, частково через те, що їх розмір збільшується швидше, ніж формуються нові кровоносні судини, здатні проникати всередину пухлинної маси.

Під дією радіації кисень, що міститься у тканинах пухлини, вступає в реакції з різними сполуками з утворенням активних форм кисню та інших вільних радикалів. Що менший рівень кисню у тканині, то менше утворюється вільних радикалів і, відповідно, знижується ефективність терапії. Отже, низький рівень кисню робить пухлини стійкими до впливу радіації. За словами провідного дослідника, професора Ейзенбрі, фахівці в галузі радіотерапії працюють над вирішенням цієї проблеми протягом понад 50 років.

В експериментальному дослідженні мишам із модельованою пухлиною молочної залози безпосередньо перед опроміненням внутрішньовенно вводили наповнені киснем мікропухирці (рис.), які потім проникали у тканину пухлини під впливом локального ультразвуку. Згідно з отриманими результатами, це забезпечувало підвищення рівня молекулярного кисню у всій товщі пухлинної тканини, навіть у тих її ділянках, що не мають безпосереднього кровопостачання. Подальше спостереження показало, що ця маніпуляція втричі підвищує сприйнятливість пухлини до радіотерапії та майже вдвічі збільшує виживаність тварин – до 76 днів порівняно з 46 днями при введенні плацебо (мікропухирців, наповнених азотом).

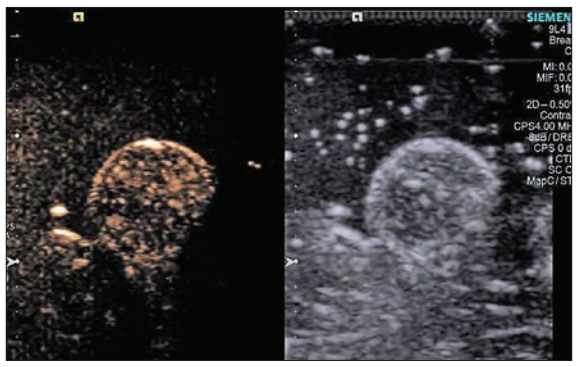


Рис. Зображення круглої пухлини молочної залози мишачої моделі, у товщі якої розподілені мікропухирці кисню (золотисті точки)

Зараз автори тестують схожий підхід у пілотному клінічному дослідженні щодо застосування мікропухирців для підвищення ефективності радіотерапії раку печінки. У цьому дослідженні пацієнтам із раком печінки вводять схвалений Управлінням із контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США мікропухирцевий контрастний агент у комбінації зі стандартним методом радіоемболізаційної терапії. Попри те що в цьому випадку мікропухирці не містять кисню, вважається, що їх доставка усередину пухлини руйнує її тканини, що забезпечує підвищення ефективності комбінованої терапії порівняно із застосуванням лише радіоемболізації.

Eisenbrey J.R., Shraim R., Liu J.-B. et al. Sensitization of Hypoxic Tumors to Radiation Therapy Using Ultrasound-Sensitive Oxygen Microbubbles. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. Published online January 2018.

Підготувала ***Наталія Терещенко***

И.С. Коренькова, заведующая отделением трансплантации костного мозга
Киевского центра трансплантации костного мозга

Клинические факторы прогноза у пациентов с лимфомой Ходжкина

И.С. Коренькова

Лечение пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) имеет длинную историю. Первое описание данного заболевания появилось в 1832 г., и в течение многих лет диагноз ЛХ оставался фатальным в большинстве случаев. За последние десятилетия ситуация значительно улучшилась, и сегодня вероятность излечения составляет 85-95%.

Первые успехи терапии пациентов с ЛХ были связаны с лучевой терапией (ЛТ), которая долгое время считалась золотым стандартом. Дальнейшее усовершенствование техники ЛТ и правильное стадирование позволили значительно улучшить прогноз для пациентов с ранними стадиями ЛХ [7-10]. Для пациентов с продвинутыми стадиями или рецидивом химиотерапия – ХТ (сначала MOPP, а затем схема ABVD и ее варианты) – стала играть решающее значение [11, 12]. С идентификацией факторов риска рецидива для пациентов с неблагоприятным прогнозом ХТ стали сочетать с субтотальным или тотальным лимфоидным облучением. Десятилетия клинических исследований потребовались для выработки современных стандартов с использованием комбинированной ХТ и ЛТ. Объемы и дозы ЛТ на сегодняшний день значительно снижены, техника проведения ЛТ продолжает совершенствоваться, тем не менее исследования направлены на выделение групп пациентов, которые могли бы избежать проведения ЛТ.

Комбинированная терапия в настоящее время позволяет излечить большой процент пациентов, при этом риски возникновения отдаленной токсичности (развитие вторичных опухолей, повреждение легких, сердца) и других серьезных последствий, проявляющихся через много лет и даже десятилетий, остаются высокими (рис. 1) [13].

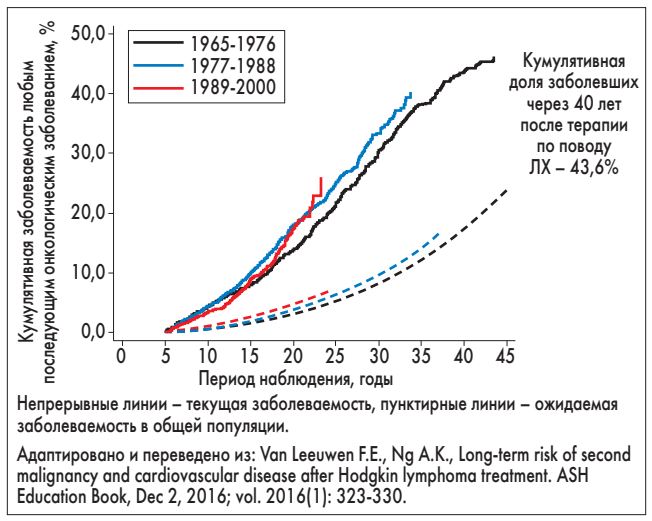


Рис. 1. Кумулятивная заболеваемость солидными опухолями после терапии по поводу ЛХ

Поэтому усилия врачей направлены на дальнейшую оптимизацию терапии с целью максимально возможного снижения токсичности и сохранения высокой эффективности.

Патогистологический диагноз с обязательным иммуногистохимическим исследованием, компьютерная томография (КТ) и сочетание позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с КТ (ПЭТ-КТ) стали стандартом диагностики. В дополнение к правильному стадированию идентификация прогностических факторов позволяет выбрать оптимальный терапевтический алгоритм. Концепция риск-адаптированной терапии состоит в том, что наличие плохих прогностических факторов требует более интенсивного лечения [14-17]. В то же время у больных с благоприятными факторами используется менее агрессивный подход с меньшим числом непосредственных и отдаленных последствий. При этом результат терапии не должен ухудшаться.

Клинические исследования Европейской организации по изучению и лечению онкологических заболеваний (EORTC) и Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG) внесли существенный вклад в понимание прогностических факторов у пациентов после клинического стадирования [18-22].

Классические клинические факторы

Возраст старше 45-50 лет. Лимфома Ходжкина имеет 2 возрастных пика. Второй приходится на 50-55 лет, и выживаемость таких пациентов существенно хуже в связи с особенностями биологии лимфомы в этом возрасте, худшей переносимостью химиопрепаратов и нередко развитием сопутствующей патологии. В старшем возрасте чаще встречается смешанно-клеточный гистологический вариант с наличием вируса Эпштейна – Барр (ЭБВ) в злокачественных клетках [23]. ЭБВ-ассоциацию относят к фактору прогноза старшей возрастной группы [24, 25]. Лечение ЛХ в старшем возрасте связано с большим числом осложнений, и схема ABVD, как правило, не рекомендуется для пациентов старше 70 лет. Описанная в литературе частота встречаемости легочной токсичности у пожилых пациентов может достигать 32% с летальностью до 25% [26]. Интенсифицированные режимы типа BEACOPP-dose escalated не рекомендуются пациентам старше 60 лет [27]. Однако даже у больных старше 50 лет сопутствующей патологией смертность после BEACOPP-dose escalated режима достигала 13,3% [28]. Для пациентов старшей возрастной группы терапия недавно вышедшими на рынок таргетными препаратами, такими как брентуксимаб, может быть разумным выбором [29]*.

Мужской пол. Пациенты-мужчины имеют худший прогноз (рис. 2). Вероятно, это связано с различиями в фармакокинетике химиопрепаратов. У женщин наблюдается бо́льшая гематологическая токсичность – например, более глубокая лейкопения, вероятно, связанная с половыми различиями в метаболизме цитостатиков в режиме ABVD [30]. Кроме того, гематологическая токсичность

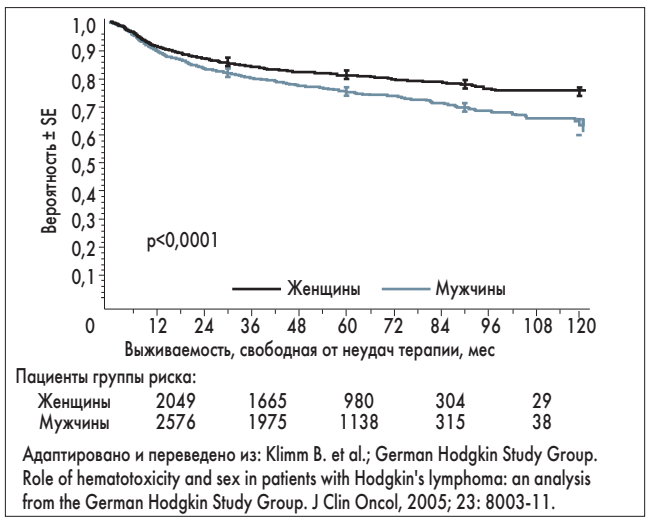


Рис. 2. Кривые выживаемости, свободной от неудач терапии, по Каплану – Мейеру в зависимости от пола пациентов

связана с более благоприятным прогнозом.

В-симптомы. Конституциональные необъяснимые симптомы, такие как лихорадка >38 °С, профузные ночные поты и потеря веса >10% на протяжении 6 мес перед диагностикой, наблюдаются у 10-25% больных с I-II стадиями ЛХ и у <70% больных с продвинутыми стадиями заболевания [32]. Их наличие коррелирует с высокой вероятностью распространенного процесса, включая вовлечение лимфоузлов ниже диафрагмы. Причем лихорадка и потеря веса имеют большее прогностическое значение, чем только ночные поты. В-симптомы связывают с продукцией провоспалительных цитокинов клетками опухоли (IL-1, TNF-α и IL-6) [33].

Пациенты с I-II стадиями ЛХ, имевшие лихорадку и потерю веса, демонстрируют худшую выживаемость (57% в течение 7 лет) и меньшую выживаемость без болезни, независимо от терапии [34-37]. Больные только с ночными потами имеют такой же прогноз, что и пациенты без таковых. В мультивариантном анализе данных больных с одним из В-симптомов относительный риск рецидива был 4,3 для лихорадки, 2,4 для потери веса и 0,8 для ночных потов [35].

Объем медиастинальной опухоли. В литературе даются различные определения большой медиастинальной опухоли. Наиболее часто используют определение, основанное на измерении максимальной ширины медиастинальной массы на прямой рентгенографии органов грудной клетки в сравнении с максимальным интраторакальным диаметром. Соотношение более чем 1:3 определяют как bulky (Ann Arbor system). Другие измеряют ширину на уровне T5-6 (Cotswolds system), а остальные используют абсолютные размеры опухоли, измерение ее объема или площади поверхности. Таким же образом измеряется и немедиастинальная опухоль. Некоторые протоколы считают bulky опухоль размером >10 см, другие – ≥5 или ≥6 см.

Одно ретроспективное исследование с участием 230 пациентов, получавших только ЛТ, продемонстрировало 55% рецидивов в течение 10 лет у пациентов с большой медиастинальной массой по сравнению с 17% больных без таковой [38].

Рецидивы у больных с большой массой в средостении возникают преимущественно в лимфоузлах или экстранодально выше диафрагмы; большинство из них развиваются в течение первых трех лет после терапии [39-42]. Рецидивы ниже диафрагмы встречались только у 4% пациентов, получавших комбинированное лечение [40]. Это наблюдение предполагает, что предпочтительным подходом является ХТ с последующей ЛТ. В одном из исследований 10-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у 172 пациентов с большой массой в средостении, лечение которых включало ХТ+ЛТ, была 88% в сравнении с 54% больных, получавших только ЛТ [42].

Пока еще не существует однозначного мнения относительно прогностического значения размеров периферических лимфоузлов >6 см в диаметре [43-44].

Низкий альбумин сыворотки. Низкий уровень альбумина (<4,0 г/дл в IPS) ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Альбумин продуцируется в печени, что составляет около 12-20% всей способности синтеза белка. Синтез альбумина снижается, когда синтез острофазовых протеинов стимулируется IL-6 или является результатом недостаточного поступления в организм аминокислот. Уровень альбумина обратно коррелирует с уровнем IL-6, TNF-α и IL-1RA [45].

Анемия. Анемия наблюдается почти у 40% больных, носит нормоцитарный характер, относится к анемии воспаления и не зависит от возраста. Граничным уровнем для прогноза в IPS выбран уровень гемоглобина 10,5 г/дл. Было продемонстрировано, что повышенный уровень IL-6 коррелирует с уровнем гемоглобина, и что уровень IL-6 коррелирует с уровнем гепсидина – белка острой фазы и регулятора метаболизма железа [46]. Поэтому анемия является следствием провоспалительной активности клеток микроокружения, что и может объяснять ее прогностическое значение. Анемия воспаления характеризуется нарушениями метаболизма железа. Повышенная выработка гепсидина ведет к острому дефициту железа. Гепсидин блокирует кишечное всасывание железа и депо железа в ретикулоэндотелиальной системе, вследствие чего повышается уровень ферритина. Повышенный уровень ферритина при ЛХ был описан еще более 40 лет назад и также является плохим прогностическим фактором [47]. Аккумуляция железа в клетках микроокружения может оказывать биологические эффекты на клеточную функцию и вызывать их повреждение. Хотя при ЛХ уровень ферритина часто повышен, это не означает, что организм перегружен железом, так как насыщение трансферрина не увеличивается с повышением концентрации ферритина, и большинство пациентов имеют низкое или нормальное насыщение трансферрина. Однако в процессе ХТ и при проведении гемотрансфузий возможна истинная перегрузка железом, что может негативно сказаться на результатах высокодозовой ХТ и трансплантации стволовых клеток.

Низкое число лимфоцитов. Изменения в формуле крови часто наблюдаются при диагностике ЛХ. Типичные нарушения: лейкоцитоз с нейтрофилией, относительная или абсолютная лимфоцитопения и моноцитоз. В IPS прогностическим порогом выбрано число лимфоцитов 15 000/мкл, для лимфопении – 600/мкл, или менее 8%. Не так давно количество моноцитов, особенно по отношению к лимфоцитам, было выделено как фактор прогноза при ЛХ. В когорте 474 больных с ЛХ, наблюдавшихся

* В Украине брентуксимаб ведотин (МНН) зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с рецидивной или рефрактерной формой CD30-положительной лимфомы Ходжкина (ЛХ): после аутологичной трансплантации стволовых клеток; после по крайней мере двух предыдущих линий терапии, если аутологичная трансплантация стволовых клеток или полихимиотерапия не рассматриваются как лечебная опция; для лечения взрослых пациентов с CD30-положительной ЛХ при наличии повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Таблица 1. **Прогноз для пациентов с I-II стадиями классической ЛХ**

	GHSG	EORTC	NCCN	NCIC
Возраст		≥50		≥40
Гистология	–	смешанно-клеточный вариант или с лимфоидным истощением	–	–
СОЭ и В-симптомы	>50, если А, >30, если В	>50, если А, >30, если В	≥50 или любые В-симптомы	>50 или любые В-симптомы
Bulky	MMR >0,33	MMR >0,35	MMR >10 см	MMR > 0,33 или >10 см
Зоны лимфоузлов	>2	>3	>3	>3
Экстранодальное вовлечение	Любое	–	–	–

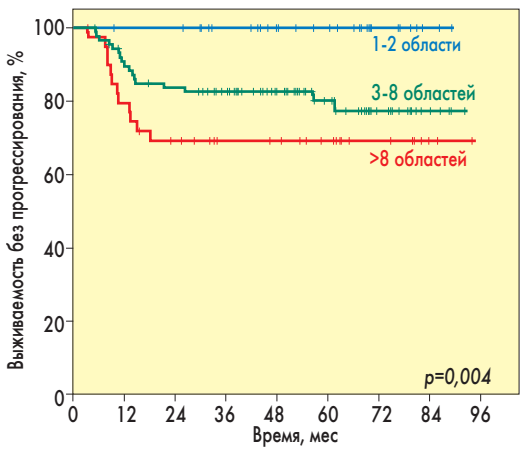
GHSG – Немецкая группа по изучению ЛХ; EORTC – Европейская организация по изучению и лечению онкологических заболеваний; NCCN – Национальная онкологическая сеть США; NCIC – Национальный институт онкологии США; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; MMR – соотношение массы средостения.

с 1974 по 2010 г., число моноцитов >900/мкл было связано с худшей общей выживаемостью (ОВ) и ВБП. Также показательно влияние на прогноз соотношения между лимфоцитами и моноцитами <1,1. Возможна корреляция числа макрофагов в ткани опухоли и моноцитов в периферической крови.

β_2-микроглобулин (b2M). B2M – компонент HLA-I антигена, представленный на поверхности практически всех ядерных клеток организма. У здоровых людей он продуцируется в постоянном количестве и выделяется почками путем гломерулярной фильтрации. Лимфоциты являются основными продуцентами b2M, и воспалительные цитокины стимулируют продукцию b2M. Следовательно, повышенные уровни b2M могут быть связаны с активацией или пролиферацией иммунных клеток либо снижением почечного клиренса. Это прогностический маркер для многих лимфопролиферативных заболеваний, включая ЛХ. Повышенные уровни наблюдаются в 5-30% случаев на момент диагностики и связаны с неблагоприятным прогнозом [50-52]. В недавнем исследовании, включавшем 202 пациента с продвинутыми стадиями ЛХ, мультивариантный анализ продемонстрировал, что уровень b2M ≥2,5 мг/л является независимым прогностическим фактором для ВБП (p=0,001) и ОВ (p=0,034). 5-летняя выживаемость без болезни у таких пациентов была 66,8% в сравнении с 89,7% у больных, уровень b2M у которых был <2,5 мг/л (p<0,001) [53].

Исторически рассматривалось множество факторов прогноза, некоторые из них со временем утратили свою значимость, например, такие, как распространение опухоли на мягкие ткани грудной клетки, ночные поты, когда они являются единственным симптомом, вариант нодулярного склероза с обеднением лимфоцитами, вовлечение селезенки. Эти факторы, однако, могут быть приняты во внимание в определенных клинических ситуациях.

Другие факторы, связанные с биологией опухоли и трудноприменимые в рутинной клинической практике, – латентная ЭБВ-инфекция в клетках опухоли, высокий уровень циркулирующих CD30, IL-1RA и IL-6, инфильтрация ткани эозинофилами, тучными клетками или макрофагами, экспрессия клетками Рида – Штернберга BCL-2, IL-6, Т-клеточных или цитотоксических антигенов, экспрессия nm23-H1 в цитоплазме и молекулярно-генетические маркеры – требуют особого внимания.



Количество вовлеченных областей	№	События	5-летняя ВБП, %
1-2	31	0/31	100
3-8	90	17/90	80
>8	40	12/40	69

Адаптировано и переведено из: Angelopoulou M.K. et al., The significance of PET/CT in the initial staging of Hodgkin lymphoma: Experience outside clinical trials anticancer research, Oct 2017; vol. 37(10): 5727-5736.

Рис. 3. ВБП в соответствии с вовлеченными зонами по результатам ПЭТ-КТ

Прогноз для больных с I-II стадиями ЛХ

Важно отметить, что, интерпретируя результаты клинических исследований, разные группы используют разные определения неблагоприятного прогноза (табл. 1).

Таким образом, современные прогностические факторы для I-II стадий ЛХ включают число вовлеченных зон, экстранодальное вовлечение, возраст, наличие В-симптомов, объем медиастинальной опухоли, уровень СОЭ.

Стартовая терапия пациентов с ЛХ I-II стадий сегодня назначается в зависимости от наличия прогностических факторов:

- пациенты с благоприятными факторами получают ЛТ на вовлеченную зону и модифицированную ХТ или только ХТ;
- пациенты с неблагоприятными факторами получают стандартную ХТ и ЛТ на вовлеченную зону в качестве первой линии терапии.

До настоящего времени были разработаны несколько прогностических систем, основанных на клинических и лабораторных параметрах. Такие системы позволяют более точно выявлять пациентов высокого риска, т.е. тех, у которых могут развиваться прогрессирование или рецидив, среди пациентов как с ранними, так и с продвинутыми стадиями заболевания [54-57].

Прогноз для больных с продвинутыми стадиями (III-IV)

Для лечения пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ GHSG предложила Международный прогностический индекс – IPS [58]. Эта модель была основана на результатах исследования с участием 4600 пациентов, получавших терапию по схемам для продвинутых стадий до 1992 г. Она включает семь клинических параметров, а именно: возраст <45 лет, мужской пол, стадию IV, гемоглобин <105 г/л, лейкоциты >15 × 10^9/л, лимфоциты <0,6 × 10^9/л (или <8% от общего числа лейкоцитов) и альбумин <40 г/л [34]. Сложенные вместе, они позволяют оценить вероятность выживаемости без болезни.

Таблица 2. **Шкала Довиль**

1.	Нет поглощения радиофармпрепаратов
2.	Поглощение ≤ средостение
3.	Поглощение > средостение, но ≤ печень
4.	Поглощение умеренно выше, чем в печени (т.е. <2-3 раза)
5.	Поглощение значительно выше, чем в печени (т.е. >2-3 раза), и/или появление новых очагов
X.	Новые фокусы накопления, не связанные с лимфомой

5-летняя ВБП зависит от количества факторов риска и составляет >84% у пациентов с отсутствием таких факторов и от 0 до 42% у тех, кто имеет ≥5 факторов [58].

Однако этот индекс не нашел широкого клинического применения. Успехи терапии ЛХ, новые возможности сопроводительной терапии (ростовые факторы) и новые диагностические возможности с появлением ПЭТ-КТ требовали пересмотра прогностических факторов [59]. Diefenbach et al. создали шкалу из трех факторов, сохранивших прогностическое значение для ВБП и ОВ. Так называемая IPS-3 использует возраст >45 лет, IV стадию и уровень гемоглобина <105 г/л, что позволяет выделить 4 прогностические группы [60]. 5-летняя ВБП при использовании IPS-3 была 83, 74, 68 и 63%, а ОВ – 95, 85, 75 и 52% для пациентов с 0, 1, 2 и 3 факторами риска соответственно. Недостатком шкалы является отсутствие учета маркеров биологии опухоли и микроокружения.

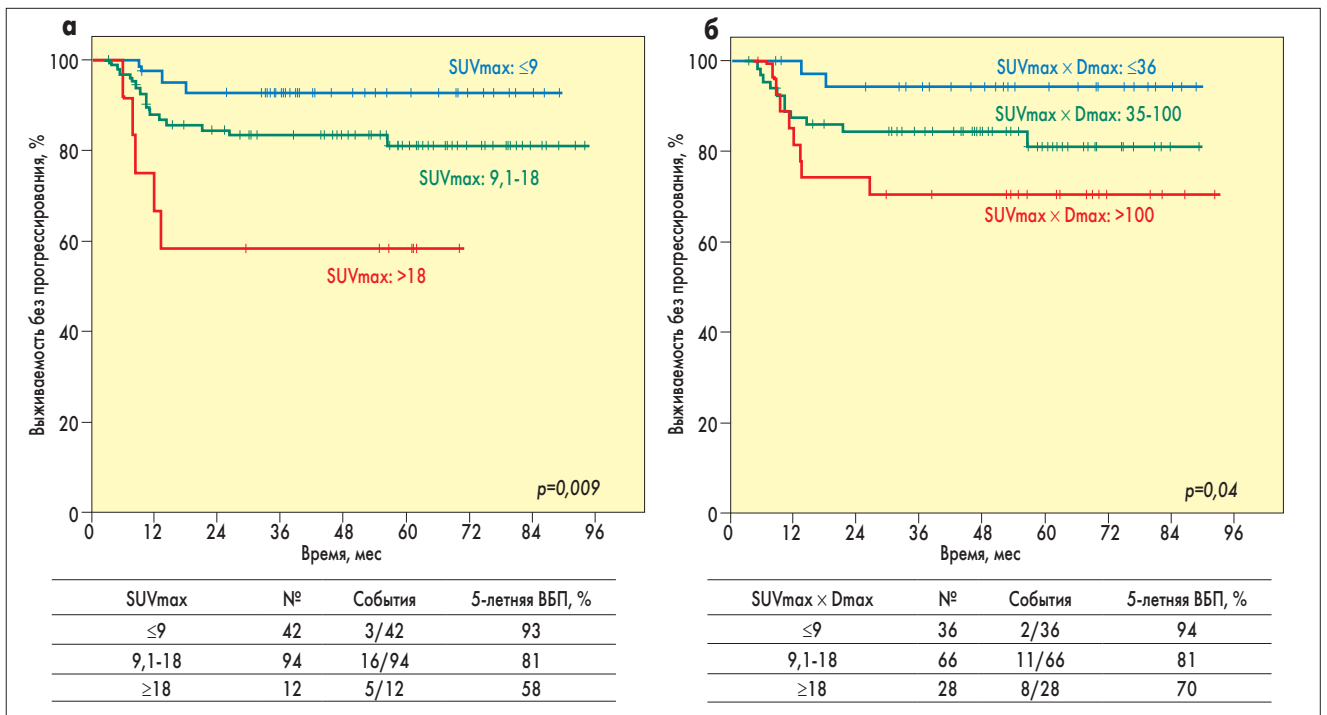
В последнее время ПЭТ стала стандартом в стадировании и оценке ответа на терапию у пациентов с ЛХ. С новыми технологиями пришло понимание того, что ранний ответ на первичную системную терапию может стать важным прогностическим фактором и ключом к выбору дальнейшей тактики лечения. Ответ-адаптированная терапия активно изучается в последние годы [61]. Ее цель – уменьшить токсичность путем минимизации терапии у тех, кто достиг ремиссии по данным промежуточной ПЭТ, и/или интенсифицировать лечение у пациентов с субоптимальным ответом на промежуточную ПЭТ. Gallamini et al. оценивали прогностическую роль ранней промежуточной ПЭТ (пПЭТ) у пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ (n=190), получавших терапию по схеме ABVD. Пациенты с позитивным пПЭТ-ответом демонстрировали 2-летнюю ВБП в 12,8% случаев по сравнению с 95,0% больных с негативным пПЭТ-ответом. Результат имел высокую статистическую достоверность (p<0,0001). Как следствие, множество более поздних исследований стали включать ПЭТ в риск-адаптированную терапию.

Более того, предпринимаются попытки использовать результаты ПЭТ-КТ до начала лечения в качестве маркеров прогноза. В недавно опубликованном греческом исследовании оценивалась прогностическая роль ПЭТ, проведенной перед первой линией терапии [80]. Были идентифицированы 3 потенциально прогностических параметра: число вовлеченных зон, максимальное значение стандартизованного уровня накопления радиофармпрепарата (SUVmax) и произведение SUVmax и максимального диаметра очага (Dmax) как маркера гликолиза в очаге. Все три параметра существенно коррелировали с ВБП (p=0,004, p=0,009 и p=0,04 соответственно) (рис. 3 и 4).

Интерпретация результатов ПЭТ имеет ключевое значение. С целью стандартизирования интерпретации результатов ПЭТ международная консенсусная панель рекомендовала использование визуальной аналоговой шкалы – 5-балльной шкалы Довиль – для оценки промежуточного ответа и ответа после окончания лечения (табл. 2) [62-63]. Эта шкала использует в качестве референтных органов средостение (пул крови) и печень. Баллы 1, 2 или 3 означают полный ответ – ПЭТ-негативный (интерпретация при наличии 3-го балла должна проводиться с осторожностью), 4 и 5 баллов рассматриваются как ПЭТ-позитивные и свидетельствуют о неудаче терапии. **Пациентам, имеющим, по данным ПЭТ, 4 или 5 баллов, показана биопсия поглощающего радиофармпрепарат образования для подтверждения наличия резидуальной опухоли перед проведением сальвадж-терапии**.

Юго-западная онкологическая группа (SWOG) в исследовании S0816 (n=358) оценивала результаты пПЭТ-адаптированного лечения после 2 циклов ABVD у пациентов с III или IV стадией ЛХ [64]. Пациенты с позитивным значением пПЭТ (4-5 баллов по шкале Довиль; n=60) получали эскалированный BEACOPP до 6 циклов, в то же время пПЭТ-негативные (1-3 балла по шкале Довиль; n=271) продолжали получать терапию по схеме ABVD – ≥4 цикла. 2-летняя ВБП составляла 64% для ПЭТ-позитивной группы [33]. Эти значения были значительно выше, чем 15-30%, ожидавшиеся с учетом предыдущих исследований, таких как Gallamini et al [30]. Это позволило предположить, что интенсификация лечения может принести пользу.

В таблице 3 приведены недавние ключевые исследования, использовавшие ПЭТ-адаптированную терапию для пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ.



SUVmax	№	События	5-летняя ВБП, %
≤9	42	3/42	93
9,1-18	94	16/94	81
≥18	12	5/12	58

SUVmax × Dmax	№	События	5-летняя ВБП, %
≤9	36	2/36	94
9,1-18	66	11/66	81
≥18	28	8/28	70

Адаптировано и переведено из: Angelopoulou M.K. et al., The significance of PET/CT in the initial staging of Hodgkin lymphoma: Experience outside clinical trials anticancer research, Oct 2017; vol. 37(10): 5727-5736.

Рис. 4. ВБП в соответствии с SUVmax (а) и значением произведения SUVmax и Dmax (б)

Продолжение на стр. 38.

И.С. Коренькова, заведующая отделением трансплантации костного мозга
Киевского центра трансплантации костного мозга

Клинические факторы прогноза у пациентов с лимфомой Ходжкина

Продолжение. Начало на стр. 36.

Таблица 3. **Недавние ключевые исследования с участием пациентов с ЛХ на поздних стадиях (с использованием пПЭТ при выборе тактики лечения)**

Исследование (количество пациентов)	Стратегия терапии	ВБП	ОВ	Комментарии
SWOG S0816 (n=358) [33]	ABVD × 2 цикла → пПЭТ пПЭТ-негативный: ABVD еще 4 цикла пПЭТ-позитивный: eBEACOPP × 6 циклов	82% (2 г.) 70% (2 г.)	Не достигнуто Не достигнуто	В то время как ВБП у пПЭТ-позитивных пациентов была выше, чем ожидалось при сравнении с группой исторического контроля, пПЭТ-позитивные пациенты не были рандомизированы в 2 группы различных стратегий лечения.
HD0801 (n=519) [34]	ABVD × 2 цикла → ПЭТ пПЭТ-негативный: ABVD еще 4 цикла пПЭТ-позитивный: IGEV → ТНК	81% (2 г.) 74% (2 г.)	Не достигнуто Не достигнуто	В то время как ВБП у пПЭТ-позитивных пациентов была выше, чем ожидалось при сравнении с группой исторического контроля, пПЭТ-позитивные пациенты не были рандомизированы в 2 группы различных стратегий лечения. Включая пациентов на стадии II-B (19%).
HD18, GHSG (n=1100) [35]	eBEACOPP x2 → пПЭТ пПЭТ-негативный: eBEACOPP × 6 циклов пПЭТ-позитивный: eBEACOPP × еще 6 циклов сравнивался с R+eBEACOPP × еще 6 циклов	Не достигнуто 91% (3 г.) 93% (3 г.)	Не достигнуто 96% (3 г.) 94% (3 г.)	Добавление ритуксимаба к eBEACOPP не улучшило результатов. Выполнение пПЭТ не позволило выделить группу высокого риска среди всех пациентов, получающих полный курс eBEACOPP.

Прогностические факторы перед аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток

Среди пациентов, получавших стандартную ХТ, частота рецидивов составляет от 10 до 16% при благоприятном прогнозе (I-II стадия) [1] и 30-50% в случае продвинутой стадии [2-6]. Более того, у 10-15% пациентов наблюдается прогрессирование заболевания после ограниченного начального ответа.

После клинической адаптации ПЭТ-КТ для оценки ответа на ХТ первичная рефрактерность может иметь большую частоту встречаемости и в настоящее время определяется как прогрессирование на любом этапе ХТ или ЛТ и в течение 3 мес после окончания лечения и/или персистирование ПЭТ-позитивной резидуальной массы, то есть 4 или 5 баллов по шкале Довиль после окончания терапии, но при условии наличия опухолевой массы или увеличенного лимфоузла (для исключения возможного ложноположительного результата ПЭТ) [65].

Выбор второй линии терапии зависит от ожидаемых побочных эффектов и опыта клиники. Частота ремиссий составляет 30-40% [66]. После адекватной циторедукции стандартом терапии считают проведение высокодозовой ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТСГК), которая позволяет достичь увеличения ВБП у >50% больных [67]. Пациенты, имеющие первично рефрактерное заболевание и способные перенести такую терапию, имеют худший прогноз: 8-10-летняя ОВ варьирует от 21 до 27%, а ВБП составляет 16% [68, 69].

Наиболее значимым фактором хорошего прогноза для пациентов с рецидивом и рефрактерным течением ЛХ, которым планируется проведение высокодозовой ХТ, является статус заболевания перед трансплантацией.

У пациентов, имевших вторую полную ремиссию, 5-летняя ВБП составила 68±4%. При этом у больных с химиочувствительным рецидивом (не в ремиссии) ВБП была 34±5%, а у пациентов с рефрактерным течением только 11±6% (рис. 5).

Прогностическое значение статуса заболевания перед трансплантацией также было подтверждено в исследованиях, которые использовали ПЭТ с фтордиоксиглюкозой или сканирование с галлием для оценки статуса болезни. В докладе Moskowitz и соавт. указано, что пациенты с негативным ПЭТ-ответом после второй линии терапии имели 77%-ную вероятность отсутствия прогрессирования после ауто-ТСГК по сравнению с 33%-ной вероятностью у больных с позитивными ПЭТ-значениями [70]. Похожие результаты были описаны и другими авторами [71-73].

В исследовании K. Spaepen и соавт. по данным ПЭТ также было установлено, что у пациентов с полной метаболической ремиссией перед ауто-ТСГК результаты были значительно лучше. Одно из исследований показало, что ВБП в ПЭТ-негативной группе перед высокодозовой ХТ с ауто-ТСГК составила 72% по сравнению с 23% для ПЭТ-позитивной группы [74].

Таким образом, ПЭТ-негативность перед ауто-ТСГК является важным индикатором длительной ремиссии после ауто-ТСГК. Сегодня считается, что любые шаги, направленные на достижение ПЭТ-негативности перед ауто-ТСГК, позволят улучшить ее результаты [70-73].

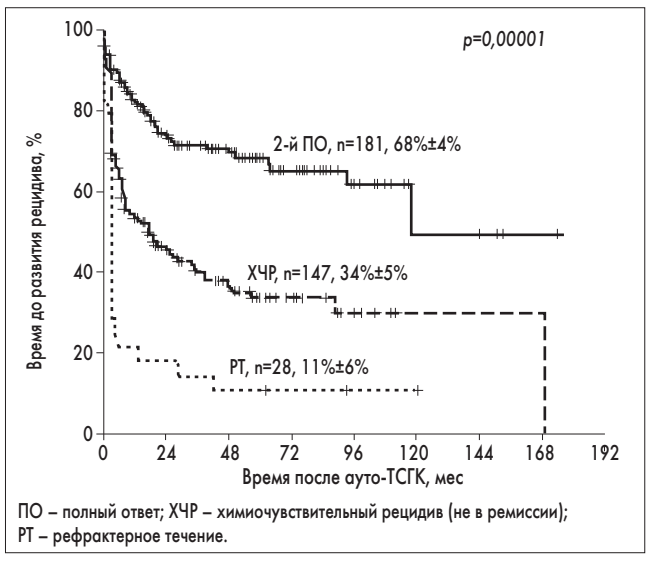
Для пациентов, у которых проведение ауто-ТСГК невозможно или которые не имели хорошего ответа на сальвадж-терапию, монотерапия брентуксимабом является хорошей опцией. В исследованиях A. Younes и A.K. Gopal пациенты с рецидивом / рефрактерным течением заболевания после ауто-ТСГК получали монотерапию брентуксимабом каждые 3 недели до 16 циклов. Общий ответ составил 75%, включая 34% случаев полного ответа. Медиана ВБП для всех пациентов составляла 5,6 мес, а средняя продолжительность ответа у тех, кто достиг полной ремиссии, была 20,5 мес. После медианы наблюдения 1,5 года 31 пациент жив и не имеет признаков прогрессирования [74].

Из 34 пациентов, которые участвовали в исследовании A.K. Gopal и достигли полной ремиссии, у 16 (47%) отсутствовало прогрессирование после медианы наблюдения 53,3 мес, 12 пациентов оставались в ремиссии после терапии брентуксимабом без консолидирующей терапии аллогенной трансплантацией СГК [75].

Результаты ПЭТ-КТ после ауто-ТСГК также могут иметь прогностическое значение. В ретроспективном исследовании 43 пациента с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ и позитивным результатом ПЭТ-КТ, выполненной в ранние сроки после трансплантации (в течение 6 недель), имели значительно худшие показатели ВБП и ОВ, чем больные с позитивным ПЭТ перед ауто-ТСГК. Эти данные позволили предположить, что ПЭТ-КТ после трансплантации может быть лучшим предиктором исхода, чем ПЭТ-КТ, проведенная до высокодозовой ХТ. Позитивный результат ПЭТ-КТ после ауто-ТСГК может служить более простым и быстрым критерием выбора дальнейшего лечения.

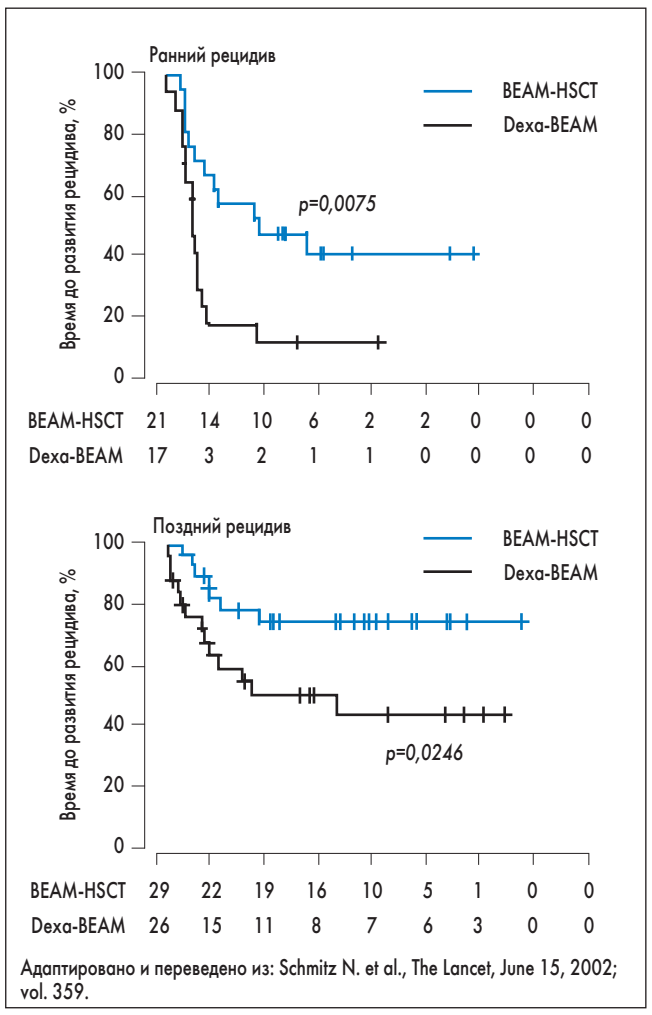
Важное прогностическое значение имеет также продолжительность первой ремиссии. Пациенты с поздним рецидивом (>1 года после завершения первой линии терапии) имеют лучший прогноз в сравнении с пациентами с ранним рецидивом (рис. 6) [77].

Существуют и другие факторы, имеющие прогностическое значение в рецидиве: анемия, время до рецидива, клиническая стадия, B-симптомы, экстранодальное вовлечение, число предшествующих режимов ХТ и состояние пациента [78, 79].



ПО – полный ответ; ХЧР – химиочувствительный рецидив (не в ремиссии); РТ – рефрактерное течение.

Рис. 5. Время до развития рецидива в соответствии со статусом заболевания до ауто-ТСГК

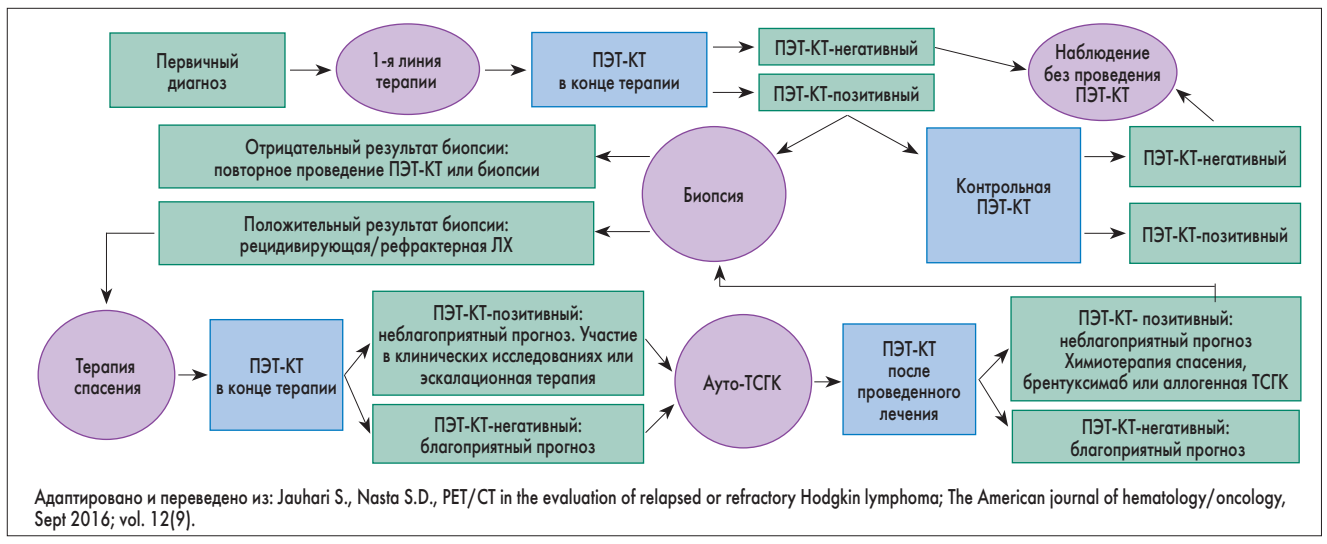


Адаптировано и переведено из: Schmitz N. et al., The Lancet, June 15, 2002; vol. 359.

Рис. 6. ВБП у пациентов с ЛХ с ранним (вверху) и поздним (внизу) рецидивами

Выводы

Определение пациентов в группы риска позволяет выбрать оптимальную терапевтическую тактику как в момент диагностики заболевания, так и в случае неудачи терапии. В последнее десятилетие клинические исследования ясно продемонстрировали прогностическую роль ПЭТ-КТ как в оценке раннего ответа на лечение, так и в выборе дальнейшей терапии при ЛХ (рис. 7). Достижение ПЭТ-негативности перед ауто-ТСГК должно быть целью лечения.



Адаптировано и переведено из: Jauhari S., Nasta S.D., PET/CT in the evaluation of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma; The American journal of hematology/oncology, Sept 2016; vol. 12(9).

Рис. 7. Основанное на доказательствах использование ПЭТ-КТ при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ

Список литературы находится в редакции.

При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/ADC/0218/0013

И.Ю. Никонова, психолог-методист, Киевский институт современной психологии и психотерапии

Ребенок в онкологическом отделении: взгляд психолога

И.Ю. Никонова

Статья посвящена анализу переживаний, с которыми сталкивается ребенок с онкологическим заболеванием, а также особенностям поддержки, необходимой для обеспечения его психологических потребностей, выживания и роста.

Любой тяжело заболевший человек, особенно если его лечение сложное и заболевание с большой долей вероятности может привести к летальному исходу, сталкивается с множеством травмирующих моментов. В первую очередь это боль, дискомфорт, изменение привычного хода жизни, а также отрыв от знакомой обстановки и жизненного уклада – в случае если требуется длительная госпитализация. Существенно изменяется его социальная жизнь: от стиля общения до ослабления или даже обрыва социальных связей. Человек, столкнувшийся с заболеванием, переживает страх, тревогу, неуверенность, потерю субъектности («не я хозяин моей жизни, но моя болезнь»). Все это очень травматично.

Каждый человек справляется с психологической травмой по-своему, исходя из зрелости своей личностной структуры и, соответственно, своих защитных механизмов. Так, кто-то уходит в свою боль, страдание, дискомфорт, страх, отрешаясь от внешнего мира. Кто-то мобилизует все жизненные ресурсы и максимально рационально и адекватно сложившейся ситуации отвечает на вызовы. Кто-то воспринимает болезнь как экзистенциальный кризис и пересматривает смысл своей жизни и своего отношения к миру и близким. Кто-то инфантилизируется – превращается в требовательного младенца, который не способен ни принять какое-либо решение, ни сделать что-нибудь самостоятельно. А другие впадают в тяжелое депрессивное состояние или, наоборот, чрезмерно оптимистичны или даже просто отрицают реальность болезни и скорой смерти.

Все эти психологические механизмы позволяют человеку совладать со стрессом. Причем на разных этапах болезни эти механизмы могут сменять друг друга, необязательно помогая человеку справляться с задачей выздоровления или наслаждаться оставшимся ему периодом жизни, но позволяя хотя бы временно уменьшить внутреннее напряжение и страх непереносимой боли, ужас от возможной смерти.

Но тяжелое заболевание оказывает травматическое воздействие не только на самого больного, но и на его близкое окружение. Например, из полноценного дееспособного взрослого члена семьи человек иногда превращается в требующего повышенного внимания, ухода и заботы «ребенка». Болезнь часто приводит к значительным материальным затратам, что влечет за собой ограничения в удовлетворении потребностей других членов семьи. Сочувствие боли близкого, страх за его жизнь могут сочетаться с раздражением, злостью, чувством вины, усталостью, ощущением бессилия у окружающих, а порой даже сопровождаться их отдалением от больного, отказом от общения с ним.

Ситуация еще усугубляется, когда человек осознает неотвратимость близкого конца жизни. Часто в таких случаях и сам больной, и его семья охвачены ужасом, не видя выхода. И даже если есть возможность продлить жизнь, основной фокус делается на медицинской стороне. При этом упускается из виду качество жизни, возможность получить удовольствие от оставшихся дней, а иногда месяцев и даже лет. Больной отстраняется от окружающих, уходя в свои боль и страх, а близкие люди в свою очередь замыкаются в своих переживаниях, зачастую заранее попрощавшись с еще живым человеком.

Все вышеописанное характерно для взрослых, которые столкнулись с тяжелой болезнью. Но что же при этом происходит с ребенком?

Безусловно, тут есть и подобия, и различия. Прежде всего следует напомнить, что ребенок, в силу того что он еще только растет и формируется, обладает незрелой личностной структурой. А это означает, что чем младше ребенок, тем больше он зависит от родителей. Причем в первую очередь это не физическая зависимость (которую легко восполнить заботой других взрослых), а психологическая. Последняя заключается в том, что ребенку, для того чтобы справиться с переживаниями (особенно с тяжелыми – стрессом, страхом, болью), остро необходим другой человек. И эта нужда в другом – взрослом, сильном и личностно более зрелом – не всегда учитывается ближайшим окружением или людьми, которые о нем постоянно или временно заботятся.

Обычно потребность ребенка во взрослом возрастает, когда он встречается с чем-то новым, неведомым и пугающим. Что делает ребенок, попав в незнакомое место или столкнувшись с неизвестным человеком или явлением? Если он совсем маленький, то бежит к родителю (лучше к маме), прижимается, «прячется», уткнувшись в колени, и т.д. Ребенок постарше также обращается за поддержкой к взрослому – к той же матери или отцу, но уже менее явно. Например, подростку бывает достаточно молчаливого взгляда или ободряющего слова.

Это понятно и естественно, так как ребенок, ощущая себя маленьким и недостаточно сильным, прибегает к вспомогательной защите или поддержке взрослого. Такая «защита», даже если это всего лишь присутствие знакомого, родителя или другого заботящегося о нем человека, позволяет ребенку расслабиться, снижает его тревогу, дает возможность нормально функционировать в новом, неведомом месте или взаимодействовать с новыми людьми. Но помимо просто присутствия более сильного человека, способного защитить ребенка физически, обеспечить ощущение надежности и безопасности, ребенку в силу незрелости психики остро необходим взрослый, который поможет ему справиться с внутренними переживаниями.

В психоанализе есть понятие «контейнирование», которое проще всего объясняется на примере взаимодействия матери с младенцем. Мать не просто сочувствует переживаниям ребенка, но и помогает ему, либо удовлетворяя его потребность и снижая дискомфорт (переодеть, накормить, взять на руки и т.п.), либо совместно с ним справляясь с этим переживанием через разделение чувств и эмоций ребенка (так, часто родители, говоря о ребенке, употребляют местоимение «мы»), ища и находя психологический смысл переживания и подбирая адекватные формы его символического представления (слова). При этом использование слова через задействование левого, «логического» полушария в противовес доминирующему при сильной эмоциональной реакции «эмоциональному» правому позволяет восстановить баланс и думать о том, что именно вызывает острую эмоциональную реакцию, а значит – анализировать, искать пути разрешения кризисной ситуации.

Незрелость личности ребенка, его физическая и особенно эмоциональная зависимость от взрослого вызывают реакцию на стресс, похожую, но во многом и отличающуюся от реакции взрослого человека. В первую очередь это регресс к более ранним способам реагирования – к психологическим защитам, усилению зависимости от взрослых, снижению и без того недостаточно развитых способностей справляться с переживаниями, что может выражаться опять-таки в возврате к более «детским», инфантильным реакциям. При этом важно учитывать реальный возраст ребенка и те психологические задачи роста, которые им решаются.

Болезнь, вторгаясь в жизнь ребенка и семьи, вносит свои коррективы, либо препятствуя нормальному прохождению текущего этапа развития, либо сильно меняя акценты. Так, заболевший младенец, будучи не в состоянии ни понять, что с ним происходит, ни объяснить это окружающим, чувствует боль, страх, тревогу, которые он проявляет через плач, соматические реакции. Как и всякий маленький ребенок, он требует активного участия взрослого, чтобы справиться с переживанием боли и ужаса. Ему необходимо, чтобы близкий, стабильно присутствующий в его жизни, заботящийся о нем человек «сконтейнировал» (то есть эмпатически воспринял, понял, психически переработал и вернул в символической, переносимой форме) его состояние, тем самым помогая с ним справиться.

Если рядом нет такого человека, который «настроен» на ребенка, способен разделить его боль и страх перед ней, то ребенок остается наедине со своими чувствами и переживаниями. Он не может справиться с ситуацией самостоятельно и буквально «захлебывается» эмоциями, в лучшем случае уходя в бесконечный плач (так он все же показывает, что еще не потерял надежду на помощь – сохранил контакт с окружающим миром), в худшем – аутистически отгораживаясь от мира или развивая «ложное я», становясь приятным, беспроблемным ребенком. В последних случаях он обрывает связь с заботящимися о нем людьми, лишаясь при этом возможности получить помощь в психической проработке своих переживаний. Часто такие дети демонстрируют радующую взрослых псевдозрелость, которая является естественной защитной, адаптационной реакцией, но чревата серьезными психологическими срывами на более поздних стадиях развития.

Еще больше ситуация осложняется, если находящийся рядом с маленьким пациентом родитель не способен контролировать собственный ужас перед болезнью ребенка и страх его смерти. Бывает, что родитель, изначально поддерживавший тесный контакт с ребенком и успешно его «контейнировавший», уходит в собственные переживания, теряет с ним эмоциональную связь, ограничивая свою заботу выполнением формальных медицинских предписаний. Ребенок, чувствуя психологическое неблагополучие близкого взрослого, может в свою очередь становиться ему поддержкой. А иногда он воспринимает отстраненность родителя, его уход в свое горе, как недовольство им (ребенком), объясняя себе это тем, что с ним (ребенком) что-то не так, что он виновен в том, что «огорчил» своей болезнью самого близкого и любимого человека. Ребенок в этом случае чувствует себя «плохим», брошенным, отвергнутым. Это все приводит к тому, что стресс у ребенка нарастает и постепенно переходит в хронический, формируя травму. Причем образуется комбинированная травма – острая от перенесенного физического страдания, разлуки с близкими и аккумулятивная (накапливающаяся) от перманентного игнорирования страдания, затопления психики непереработанными эмоциональными переживаниями.

Можно по-разному относиться к различным психосоматическим теориям, но неопровержимым остается тот факт, что у человека, находящегося в стрессе, снижается иммунитет, он хуже восстанавливается после болезни, у него пропадают интерес и стремление к жизни. И дети подвержены этому даже больше, чем взрослые. Поэтому чем меньше ребенок, тем в большей степени он нуждается в усиленной психологической поддержке родителей или других заботящихся о нем людей, которые, в свою очередь, также нуждаются в поддержке со стороны окружающих и профессионалов.

Зачастую болезнь ребенка настолько сильно нарушает (даже разрушает) его необходимый для роста и развития контакт со взрослым, что пары «мать – ребенок» или триады «мать – отец – ребенок» могут требовать психотерапевтического вмешательства.

Семья, попавшая в подобную стрессовую ситуацию, нуждается как минимум в консультативной разъяснительной работе, в ходе которой родителям напоминают об актуальных психологических потребностях ребенка. Наверняка ни у кого не возникает идеи, что ребенка можно перестать кормить, когда он тяжело болен. Но вот о необходимости удовлетворять его психологические потребности взрослые часто забывают. Например, родители, сосредоточившись на лечении ребенка и организовав его самостоятельное пребывание в другой стране, тем самым травмируют его. Вследствие этого, как уже отмечалось, процесс выздоровления может идти не так, как хотелось бы, и психологическое состояние ребенка может ухудшиться вплоть до критического.

Все сказанное касается маленьких детей. Но что происходит с детьми старшего возраста? Они вроде бы должны все осознавать и быть более самостоятельными, легче переносить тяготы болезни и медицинских процедур. Однако в реальности это не совсем так.

Рассмотрим гипотетический пример с заболевшим подростком.

Подростковый возраст характеризуется сложной, нестабильной динамикой. С одной стороны, ребенок этого возраста уже достаточно развит. Он может почти по-взрослому думать, понимать рациональные вещи, рассуждать. С другой – для каждого подростка характерна эмоциональная нестабильность, вызванная как самим по себе пубертатом, так и актуализацией ранних травм, процессами сепарации от семьи, а также формированием образа себя – своего взрослого тела, новых отношений со сверстниками и родителями, видения своей взрослой жизни.

Вторжение заболевания в и без того кризисный процесс взросления вносит серьезные коррективы во все сферы жизни и самоощущения подростка. Начнем с тела. Каждый подросток в большей или меньшей степени озабочен своими телесными изменениями, переживает их, пытается к ним приспособиться, сравнивает себя со сверстниками и экранно-журнальными эталонами красоты и привлекательности. Чувствительный подросток может расстроиться из-за прыщика или некрасиво (по его мнению) ложащейся пряди волос. А тут его тело не только оказывается несовершенным – больным, но и враждебным (из-за него, тела, нарушается вся его жизнь), безобразным (какая уж тут красивая прическа после, например, химиотерапии), непривлекательным (кому такое может понравиться).

Или возьмем отношения с другими людьми. Заболевший подросток, как и всякий человек, регрессирует – становится более инфантильным и зависимым, а значит, требует большей родительской включенности, поддержки, может вести себя неадекватно возрасту. Такое поведение конфликтует с нормальными сепарационными процессами, да и со сверстниками у него нарушаются взаимоотношения. Кроме «регресса в детство» он оказывается вырванным

из детского социума на длительное время, а детский социум меняется каждый день. Даже заболевший на неделю ребенок, возвращаясь в класс, застает там уже другую ситуацию (кто-то с кем-то подружился-рассорился, кто-то с кем-то начал встречаться, появились новые темы, игры и т.п.). А если ребенок не может общаться со сверстниками на протяжении месяцев? Даже при хороших отношениях ему нужно время и силы, чтобы восстановить, а то и заново выстроить отношения с другими подростками. Кроме того, часто даже при хорошем прогнозе ребенок имеет массу реальных или воображаемых ограничений. Можно ли после серьезной операции танцевать до упаду с друзьями, попробовать табак или алкоголь? А как насчет секса? И тут сказываются и тревоги, связанные с телесными недугами, и пропущенные этапы формирования «взрослого» поведения.

Мнительный уже в силу своего возраста, подросток начинает переживать еще больше: как его примут, как он выглядит в глазах других? Если его чувства долгое время игнорировались, если у него нет достаточной поддержки, то он может либо замкнуться в себе, либо, наоборот, от страха и неуверенности «пуститься во все тяжкие». Ситуация может усугубляться реальными ограничениями, которые накладывает заболевание (например, на занятия любимым видом спорта), или предстоящими длительными отрывами от подростковой среды (необходимость повторных госпитализаций), или надуманными родительскими тревогами, ограничивающими свободу и самореализацию ребенка.

Онкологическое заболевание, которое угрожает существенным сокращением продолжительности жизни, оказывает разрушительное действие и на формирование представлений подростка о своей жизненной перспективе. Есть ли у него будущее? Каким оно может быть? Сможет ли он вернуться к нормальной жизни? Или жить осталось совсем недолго? И какой смысл в том существовании, на которое он обречен? Эти вопросы часто вызывают неуверенность и у заботящихся о больном подростке взрослых: они либо зацикливаются на них, либо игнорируют насущные для ребенка проблемы, чем еще больше запутывают и травмируют его.

Родителям подростка, страдающего онкологическим заболеванием, вообще очень сложно. Как уже отмечалось, болезнь ребенка, страх за его жизнь делают родителя, с одной стороны, менее чувствительным к его переживаниям (часто родители просто не могут выдержать страданий ребенка, принять его и помочь переработать психологически, особенно если это у них не очень хорошо получалось ранее). С другой – тот же страх за жизнь, за то, что лечение окажется непродуктивным, заставляет родителей все контролировать, делает их гиперопекающими. В этом есть рациональное зерно и реальная необходимость. Но это же негативно сказывается на развитии подростка, препятствуя его самостоятельности, отделению от родителей. Родителям часто бывает трудно выработать оптимальную стратегию – баланс между поддержкой, пониманием и принятием как инфантильного, зависимого поведения ребенка, так и его стремления отделиться, быть взрослым и самостоятельным. Родителям очень сложно обеспечить психологическую поддержку больному ребенку на фоне собственных тревог и переживаний (за жизнь и здоровье, из-за несправедливости жизни, стыда, что ребенок не как у всех, часто из-за финансовых проблем, ощущения своего бессилия и т.д.).

Есть еще один аспект, на который в 40-60-е годы прошлого века детские психоаналитики обратили внимание общественности, и в первую очередь медицинских работников и родителей. Это влияние госпитализации на актуальное психологическое состояние ребенка и ее последствия для его развития. Яркий наглядный пример – фильмы четы Робертсонов о переживаниях ребенка, вырванного из привычной среды и лишенного постоянного общения с родителями. Несмотря на то что с тех пор многое изменилось, в том числе под влиянием этих замечательных фильмов, которые не устарели и поныне, как родители, так и медицинский персонал зачастую игнорируют негативные последствия отрыва ребенка от привычной среды, делая основной акцент на лечении и не уделяя должного внимания психологическим потребностям. Естественно, это происходит не из-за черствости заботящихся о ребенке людей, а, скорее, от невозможности облегчить его боль, эмоционального истощения и выгорания тех, кто постоянно сталкивается со страданием, а нередко и с необходимостью причинять ребенку еще большее страдание, чтобы он мог выжить. Однако это не оправдывает игнорирования потребностей ребенка.

Таким образом, и ребенок (любого возраста), и его семья, в первую очередь родители и другие заботящиеся о нем люди, и медицинский персонал нуждаются в многоуровневой психологической поддержке.

В Украине существует специальная Программа психологической поддержки и помощи детям в онкогематологическом отделении детской больницы, разработанная и реализованная в 2009 г. группой специалистов из Одессы в сотрудничестве с Киевским институтом современной психологии и психотерапии. Программа уникальна форматом организации психологической помощи: в ее реализации задействуются специально отобранные и обученные психологи-волонтеры, которые работают бригадами вахтовым методом (на протяжении не более 4-6 мес) при постоянной профессиональной поддержке и супервизии в течение всего периода работы. Такой подход предупреждает выгорание специалистов и обеспечивает высокую эффективность работы.

Программа направлена на:

- эмоциональную поддержку онкобольного ребенка и его матери;
- стимулирование выражения чувств (работа со страхом, агрессией);
- работу с телом, учитывая, что тело «травмировано» многочисленными медицинскими манипуляциями;
- использование адаптивных копинг-стратегий, методов игровой терапии, телесных техник, арт-терапии, сказкотерапии;
- индивидуальную поддержку родителей в состоянии шока;
- проведение профилактических бесед с родителями, вовлечение их в психологическую поддержку детей;
- решение других задач, нацеленных на помощь детям в лечении и выздоровлении.

Уникальность Программы заключается в следующем:

- осуществляется решение проблем не отдельных лиц или семьи, а микросообщества – всего отделения;
- осуществляется обслуживание максимального количества детей в отделении с учетом того, что они находятся на разных стадиях кризисных ситуаций;
- облегчается работа медицинского персонала, создаются благоприятные условия для лечения и реабилитации онкобольных детей;
- психологи не ждут, когда к ним обратятся за помощью, не составляют графиков, а сами контролируют состояние детей и мам.

Апробация Программы в течение нескольких лет в отделении онкогематологии Одесской областной клинической детской больницы при поддержке фонда «Белый парус» доказала ее эффективность. В настоящее время при поддержке Киевского института практической психологии и психотерапии осуществляется внедрение Программы в детских отделениях г. Киева.

Такая поддержка, по нашему мнению, должна обязательно включать в себя информирование родителей и персонала лечебных заведений о психологических потребностях заболевшего ребенка. Кроме того, важно обеспечить ребенку возможность постоянного контакта с заботящимися о нем взрослыми, а также по возможности со сверстниками. Особенно стоит обратить внимание на обеспечение психологической поддержки детей и их родителей на паллиативной стадии, постараться сделать ее максимально комфортной, помочь ребенку и его близким провести последние дни его жизни как можно более насыщенно и счастливо.

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Розрахунковий рахунок: 2600762885320 0
МФО банку: 351005
Код ЄДРПОУ: 38419785
Призначення та період платежу:
Платник: Контролер: Бухгалтер: Касир:

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Розрахунковий рахунок: 2600762885320 0
МФО банку: 351005
Код ЄДРПОУ: 38419785
Призначення та період платежу:
Платник: Контролер: Касир:

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

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

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

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

О.В. Васильєв, к. мед. н., завідувач відділення, **К.В. Копчак**, д. мед. н., **В.І. Копецький**, **О.О. Квасивка**, **С.С. Сікачов**,
відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії, Національний інститут раку, м. Київ

Сучасні концепції лікування хворих з раком ободової та прямої кишок IV стадії з метастазами у печінці

О.В. Васильєв

К.В. Копчак

В.І. Копецький

Рак ободової та прямої кишок (колоректальний рак, КРР) – поширена онкологічна патологія органів шлунково-кишкового тракту, яка посідає третє місце за захворюваністю у світі. Пов'язана з нею щорічна смертність становить близько 10%. Згідно з останніми епідеміологічними даними, щороку діагностують близько 1,4 млн нових випадків КРР [1].

Печінка – основний орган, у який метастазує КРР. Близько 15-20% хворих із вперше діагностованим КРР уже мають метастази в печінці, а у 50% вони розвиваються за період захворювання. Ще донедавна більшість виявлених на момент діагностики захворювання метастазів у печінці вважалися нерезектабельними. Останніми роками хірургічна техніка була значно вдосконалена, що дало змогу зробити хірургічні втручання більш безпечними, підвищити резектабельність та збільшити 5- й 10-річну виживаність на 40 та 25% відповідно [2].

Ще однією проблемою є високий ризик (близько 30%) виникнення повторних метастазів у печінці протягом першого року після резекції. Завдяки сучасним можливостям медицини 5-річна виживаність після повторних резекцій варіює в межах 16-71% [3].

Останні досягнення фармакологічної промисловості, а саме комбінація цитостатиків з біологічними агентами, дозволяють нерезектабельні на момент первинної діагностики випадки перевести в резектабельні, при цьому показники виживаності хворих майже не відрізняються від таких у пацієнтів з резектабельними метастазами.

Відбір пацієнтів для хірургічного лікування – дуже відповідальне завдання. Тільки розгляд кожного випадку консиліумом у складі клінічного онколога, хірурга, променевого терапевта дозволить розглянути всі можливі стратегії лікування й визначити прогноз кожного конкретного хворого.

У цій статті ми розглянемо доступні наразі методи лікування метастазів КРР у печінці.

Доопераційне обстеження

Перед тим як планувати лікування пацієнта з метастазами КРР у печінці, необхідно оцінити його загальні показники здоров'я (ECOG). Ретельне вивчення історії супутніх захворювань і визначення загального стану хворого дозволяють скласти попередній план лікування й вирішити, буде застосована тільки хіміотерапія чи комбінація хірургічного методу з іншими. Обов'язково мають бути в наявності результати загального аналізу крові пацієнта, коагулограми, дослідження функції нирок і печінки, а також аналізу на деякі онкомаркери, зокрема раково-ембріональний антиген (РЕА).

Основні причини виникнення післяопераційних ускладнень та летальності – неадекватна функція залишку печінки після резекції, яка призводить до печінкової недостатності. Зумовлені нею ускладнення та летальність становлять 61 та 11% відповідно [4].

Якщо залишок печінки має занадто малі розміри, він не може забезпечувати метаболічну, синтетичну та детоксикаційну функції. Однак слід зважати не лише на розмір перспективного залишку, а й на низку інших факторів. У пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки, такими як цироз, стеатоз чи механічна жовтяниця, здатність до нормального функціонування печінки та регенерації її тканини значно скомпрометована. Крім того, застосування більшості хіміопрепаратів (фторурацилу, іринотекану, оксаліплатину) призводить до ураження (стеатогепатит, синдром синусоїдальної обструкції та перипортальне запалення) печінки та зниження її функції.

Зменшити ризики хірургічних втручань, пов'язаних з недостатністю функції перспективного залишку, можна завдяки прогнозуванню об'єму залишку за допомогою різноманітних індексів, досліджуючи функцію печінки та окремих її ділянок шляхом визначення кліренсу речовин, які метаболізуються переважно в печінці, або проведення сцинтиграфії з радіофармпрепаратами.

Під час регенерації печінки, спровокованої видаленням частини паренхіми, гепатоцити починають ділитися, що зумовлює відновлення об'єму паренхіми. У цей процес залучені декілька генів, цитокіни, фактори росту та метаболічні агенти. Низка досліджень показали, що імовірність рецидиву та прогресування може безпосередньо залежати від об'єму видаленої паренхіми.

Для планування хірургічного втручання необхідно визначитися з локалізацією вогнищ у паренхімі печінки та їх розташуванням щодо магістральних структур. Це можна зробити за допомогою трьох основних методів: магнітно-резонансної томографії (МРТ), комп'ютерної томографії (КТ) та позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Чутливість КТ з контрастуванням становить близько 85-90%, а МРТ зі специфічним контрастом для печінки – понад 90%. Це стосується як діагностики на тлі супутньої печінкової патології, так і утворень розміром <1 см. З цих причин МРТ має перевагу над КТ при визначенні наявності метастазів у печінці.

Специфічність для КТ, МРТ и ПЕТ становить 95, 93 та 96% відповідно. Використовувати ПЕТ доцільно при підозрі на неабдомінальні або позапечінкові метастази. Декілька досліджень показали доцільність використання ПЕТ для діагностики метастазів КРР у легені. Комбіноване використання КТ та ПЕТ може підвищити специфічність до 97% [5].

Ще одним сучасним методом, слабко представленим в Україні, є УЗД з контрастним підсиленням. Цей метод часто використовують під час хірургічного втручання для виявлення можливих нерозпізнаних вогнищ.

Критерії резектабельності

Критерії резектабельності наразі не стандартизовані, що спричиняє багато суперечок серед хірургів. Більшість хірургів використовують у своїй практиці критерії резектабельності, визначені Американською гепатопанкреатобіліарною асоціацією (AHPBA). Однак, згідно з цими критеріями, резектабельними можуть вважатися лише 10% випадків.

Зараз існують більш широкі критерії відбору хворих для проведення операції, у тому числі з позапечінковими метастазами, зокрема у легені [6].

Безпечність хірургічних втручань асоційована з декількома факторами: вік хворого, його загальний стан, супутні захворювання печінки. Протипоказаннями до резекції вогнищ у печінці є нерезектабельні позапечінкові метастази, ураження печінки, яке не передбачає перспективного залишку, незадовільний загальний стан хворого.

Можливими факторами прогнозу успішності резекції печінки є вік, стать, синхронний або метахронний характер метастазування, розмір метастазів, їх кількість та поширеність, стадія первинної пухлини, наявність позапечінкових метастазів, край резекції, попередня хіміотерапія, рівень маркерів та об'єм первинного втручання на печінці, якщо таке було виконано.

Fong та співавт. проаналізували дані 1001 хворого з метастазами КРР у печінці та запропонували 7 факторів, з якими асоціюється поганий прогноз після резекції печінки. П'ять із цих критеріїв використовуються в передопераційній шкалі Clinical Risk Score: безрецидивний період <12 міс, найбільший вузол розміром >5 см, метастази у лімфатичних вузлах, кількість метастазів >1, РЕА >200 нг/мл. Сприятливим є прогноз при кількості факторів <2. Наявність 3-4 факторів свідчить про необхідність проведення післяопераційної хіміотерапії. При 5 факторах прогноз несприятливий [7].

Критерії резектабельності трохи відрізняються від прогностичних критеріїв. Вони менше залежать від розмірів, кількості та розташування метастазів. Більший акцент робиться на об'єм та функцію перспективного залишку, котрий повинен становити не менше 25% при здоровій паренхімі, 35% після хіміотерапії та 40-45% на тлі цирозу. Випадок вважається резектабельним, коли можливе видалення всіх вогнищ зі збереженням достатнього перспективного залишку. Наявність позапечінкових метастазів наразі не є протипоказанням до резекції печінки [8].

Підсумовуючи, можна визначити такі критерії резектабельності в сучасному онкологічному центрі: можливість R0 резекції печінкових та позапечінкових метастазів, достатній перспективний залишок печінки, наявність ≥2 розташованих поруч сегментів зі збереженим кровотоком та відтоком жовчі.

Коли оперувати первинну пухлину, а коли – печінку?

Якщо одночасно з первинною пухлиною діагностуються метастази в печінці, постає питання, що видаляти спочатку – первинну пухлину чи її метастази. З цього приводу сьогодні точиться багато дискусій; немає жодного дослідження, яке б визнавало перевагу одного методу над іншим.

Класичний підхід «спочатку первинна пухлина» передбачає резекцію первинної пухлини з подальшим проведенням хіміотерапії протягом 3-6 міс і тільки після цього – виконання резекції печінки. Цю стратегію пропонують хворим з місцевопоширеними або симптомними пухлинами, вираженими супутніми захворюваннями та недостатнім перспективним залишком. Ця стратегія у випадку агресивної біології пухлини також дозволяє виявити додаткові метастази в печінці під час ад'ювантної хіміотерапії та, можливо, запобігти потенційним ускладненням, пов'язаним з резекцією печінки.

Друга за популярністю стратегія – «синхронне видалення первинної пухлини та метастазів у печінці». Вона дозволяє скоротити час до проведення хіміотерапії, але лише у разі, якщо післяопераційний період минув без ускладнень. Використання цієї стратегії слід уникати у хворих, котрим планується резекція >3 сегментів печінки, у зв'язку зі значним ризиком післяопераційних ускладнень та пов'язаним із цим збільшенням інтервалу між втручанням і початком хіміотерапії, що може вплинути на строки виникнення рецидиву.

Третя стратегія – «спершу печінка» – передбачає видалення метастазів у печінці на першому етапі, проведення хіміотерапії протягом 3-6 міс і тільки після цього здійснення резекції первинної пухлини. За останніми даними, користь від такої стратегії можуть отримати пацієнти з незначним ризиком раннього рецидиву, що мають метастази в печінці, у випадках, коли через втрачений час пухлина може стати нерезектабельною [9].

Хіміотерапія при резектабельних колоректальних метастазах

Неоад'ювантна хіміотерапія

Доцільність неоад'ювантної хіміотерапії, попри її популярність, досі не доведена. Є багато позитивних факторів, пов'язаних з використанням неоад'ювантної хіміотерапії: зменшення розмірів цільових вогнищ, підвищення резектабельності, вплив на мікрометастази, що може подовжити безрецидивний період.

З іншого боку, неоад'ювантна хіміотерапія здатна відтермінувати хірургічне втручання, що може призвести до збільшення об'єму резекції. Також хіміопрепарати негативно впливають на функцію перспективного залишку печінки, спричиняючи стеатогепатит, синдром синусоїдальної обструкції та збільшуючи кількість післяопераційних ускладнень. Досі не вирішені проблеми, які стосуються досягнення повної радіологічної відповіді та радіологічної відповіді за окремими метастазами [10].

Пацієнти з >3 вогнищами та/або метастазом розміром >5 см є потенційними кандидатами на неоад'ювантну хіміотерапію. Хірургічне втручання виконується через 4-8 тижнів після останнього введення хіміопрепарату.

Ад'ювантна хіміотерапія

Найбільшу проблему після первинної резекції печінки становить високий ризик повторного метастазування – близько 60%. Декілька досліджень підтвердили доцільність ад'ювантної хіміотерапії, наприклад FOLFOX-4, та показали збільшення періоду безрецидивної й загальної виживаності порівняно з одним лише хірургічним методом.

Попри відсутність єдиного протоколу для ад'ювантної хіміотерапії, майже всі фахівці рекомендують її проводити. Протоколи Національної онкологічної мережі США (NCCN) містять рекомендацію використовувати >1 цитостатик. Більшість європейських досліджень до терапії першої лінії відносять комбінації 5-фторурацилу та оксаліплатину [11].

Хіміотерапія в разі нерезектабельних метастазів

Пацієнтам з нерезектабельними на момент діагностики метастазами в печінці пропонується індукційна хіміотерапія, яка в разі переходу стану в резектабельний називається неоад'ювантною. Близько 70% хворих мають нерезектабельні метастази в печінці на момент діагностики.

Імовірність відповіді на хіміотерапію, за даними різних досліджень, коливається від 5 до 38%. Це може залежати від наявності нерезектабельних метастазів, типу та строків хіміотерапії. Стандартними схемами є FOLFOX та FOLFIRI, відповідь на які становить від 7 до 40%. У дослідженні METHEP вивчалася схема FOLFIRINOX, яка збільшила імовірність резекції на 61% та забезпечила виживаність >48 місяців. Також у цьому дослідженні було показано, що в пацієнтів, яким виконали R0, R1 резекцію (мікроскопічна залишкова хвороба), загальна виживаність становить 65,2 міс порівняно з 18,3 у тих, яким зробили R2 резекцію (макроскопічна залишкова хвороба) або яких не оперували [12].

Значним досягненням слід визнати розробку й використання таргетних препаратів.

За загальними даними, додавання бевацизумабу збільшує імовірність резекції на 11,8% та R0 резекції – на 6%. Комбінація бевацизумабу з оксаліплатином має як більшу частоту конверсії, що становить близько 16,1%, порівняно зі схемою бевацизумаб + іринотекан – 9,7%, так і більшу частоту R0 резекцій: 6,3 проти 4,9%, за даними дослідження NO16966. За інформацією Loupakis і співавт., у пацієнтів, які, на думку мультидисциплінарних команд, були нерезектабельні на момент огляду, комбінація FOLFOXIRI + бевацизумаб призводила до 64% відповідей на хіміотерапію та мала імовірність конверсії 15% порівняно з комбінацією FOLFIRI + бевацизумаб з показниками 53 та 12% відповідно [13].

Нещодавні дослідження Stremitzer та співавт. показали, що наявність мутацій генів *BRAF/RAS* корелює з негативним прогнозом після резекції печінки. Це важливо знати, плануючи призначення іншого таргетного препарату з групи інгібіторів EGFR. Так, препарати цетуксимаб та панітумумаб можуть бути ефективними при монотерапії або в комбінації з цитостатиками тільки за відсутності мутацій у зазначених генах. Дослідження CRYSTAL показало, що комбінація іринотекану з цетуксимабом збільшує частоту R0 резекцій з 3,7 до 7%. У дослідженні CELIM порівнювали комбінацію іринотекан + цетуксимаб та FOLFOX-6, і ця комбінація показала частоту R0 резекцій 34%. Попри різні показники R0 статусу в різних дослідженнях, рівень відповіді на лікування був приблизно однаковий та становив 60-80%, при цьому це не завжди корелювало з покращенням показників резектабельності – можливо, через те, що не всі пацієнти мали змогу отримати консультацію досвідченого хірурга-гепатолога [14-16].

Рис. 1. Розмітка площини резекції під УЗ-контролем

Резекція печінки

Сучасна технологія резекції печінки дозволяє максимально знизити періопераційні ризики та летальність, покращити динаміку одужання та зберегти максимум паренхіми, ураховуючи можливість повторних резекцій.

За даними багатьох досліджень, присвячених вивченню країв та об'єму резекції, показники загальної та безрецидивної виживаності не залежать від того, чи є ця резекція анатомічною чи атиповою, край резекції – 10 мм або 1 мм. Мета – зберегти якомога більшу паренхіму [17].

Підходи до хірургії печінки за наявності в ній метастазів КРР можуть різнитися залежно від хірургічних традицій. Так, більшість хірургів при інтрапаренхіматозних метастазах віддають перевагу видаленню половини печінки (гемігепатектомія) у зв'язку з відносною простотою цієї операції. Більш складними і водночас більш стратегічно виваженими є анатомічні резекції сегментів печінки та атипові резекції під УЗ-навігацією, які супроводжуються високим ризиком повторних рецидивів (рис. 1-3).

При недостатньому об'ємі перспективного залишку печінки використовуються різні засоби його моделювання. Класичним варіантом вважається двоетапна резекція, коли першими видаляють вогнища з частки, в якій їх розташовано менше, із подальшим виконанням гемігепатектомії другої частки. У 97% випадків перший етап комбінується з перев'язкою або емболізацією (введенням у систему ворітної вени тромбогенних речовин з метою припинення кровотоку в частці печінки, яку видалятимуть, та гіпертрофії контралатеральної частки) часткової гілки ворітної вени. Часто за незначного пухлинного навантаження перспективного залишку або тоді, коли скомпрометована функція печінки і треба просто збільшити об'єм перспективного залишку, емболізацію ворітної вени використовують як самостійний метод. Проблемою обох методів є те, що навіть якщо їх застосовує експерт, приріст перспективного залишку становить максимум 20%, а відсоток пацієнтів, яким не було виконано другий етап (переважно через прогресування захворювання), складає близько 20-25%.

Ще однією популярною наразі стратегією є так звана ALPPS – коли під час першого етапу хірургічного втручання паренхіму печінки розділяють у площині резекції та перев'язують ворітну вену тієї ділянки печінки, яка підлягає видаленню. Це призводить до вкрай швидкої гіпертрофії перспективного залишку, що дозволяє виконати другий етап втручання вже через 7-10 діб. За даними Clavien і співавт., відсоток пацієнтів, яким виконують другий етап втручання, становить 98%. З іншого боку, наслідком цього втручання є вкрай високі показники ускладнень та летальності – 69 та 12% відповідно.

Рис. 2. Вигляд печінки після субсегментарної резекції під УЗ-навігацією

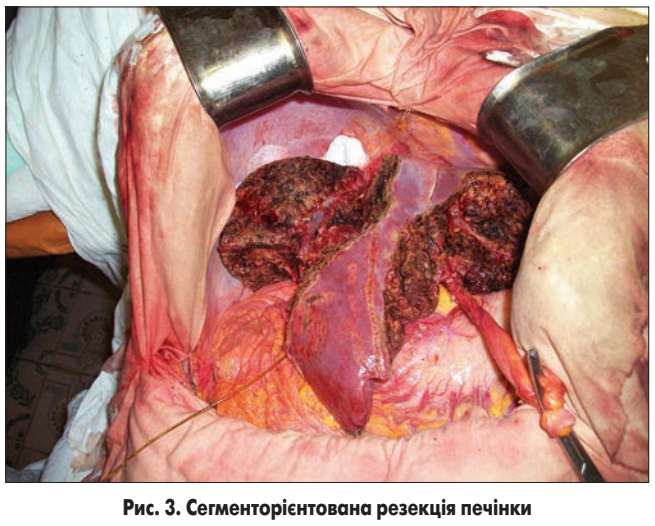


Рис. 3. Сегментоpієнтована резекція печінки

Для зниження цих показників створюють нові модифікації методу, змінюють програми відбору, але загальне покращення показників відбувається за рахунок розширення показань до застосування методу [18].

Метастази КРР у печінці та перитонеальний карциноматоз

Метастази в очеревині (перитонеальний карциноматоз) спостерігаються у 10-25% хворих. Із них у 25% очеревина – це єдине місце метастазування.

Без лікування медіана виживаності таких хворих становить 6-12 міс, але навіть сучасні комбінації системної терапії лише незначно поліпшують ці показники [19].

Наявність синхронних резектабельних метастазів у печінці та перитонеального карциноматозу є викликом для мультидисциплінарних команд у закладі будь-якого рівня забезпечення.

Консенсусом 2008 р. було погоджено, що тільки за наявності <3 метастазів у печінці та перитонеального карциноматозу пацієнту може бути запропоноване хірургічне втручання, яке передбачає видалення метастазів у печінці й очеревині, видалення первинної пухлини та проведення гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (HIPEC). Такий підхід значно подовжує як безрецидивну, так і загальну виживаність, але потребує значних ресурсів [20].

Методи локального контролю

Як правило, методи локального контролю пропонують пацієнтам, які на момент діагностики є неоперабельними (вік >80 років, ECOG 2-3), відмовляються з власних міркувань від хірургічного втручання або мають набір факторів ризику, який робить хірургічне втручання недоцільним з точки зору онкологічного прогнозу.

Найбільш поширеною методикою локального контролю в Україні є радіочастотна абляція. Суть технології полягає в підведенні до патологічного вогнища спеціального тонкого зонда, через який подається радіочастота, що нагріває і руйнує м'які тканини. При цьому навколишня паренхіма не зазнає істотної шкоди. Але розташування вогнищ на поверхні печінки або біля магістральних судин є відносним протипоказанням до виконання цієї процедури.

Інші методики

Декілька слів хочеться сказати про методики та технології, які майже не представлені в Україні через складність їх виконання, слабку доказову базу, історичні традиції або необхідність значних інвестицій: внутрішньоартеріальна хіміоперфузія, хіміо- та радіоемболізація.

У нерезектабельних хворих внутрішньоартеріальну хіміоперфузію зазвичай використовують одночасно з внутрішньовенною хіміотерапією. Попри те що загальна виживаність при цьому покращується незначно порівняно з класичною внутрішньовенною терапією – 15,9 проти 12,4 міс, деякі лікарі вважають цей метод досить перспективним.

Останнім часом зростає популярність застосування трансартеріальної хіміоемболізації сферами з іринотеканом у хворих з нерезектабельними колоректальними метастазами у печінці. У літературі можна знайти результати досліджень, проведених групою італійських лікарів, які повідомляють про 63% повної відповіді та 37% часткової відповіді у 20 хворих.

Радіоемболізація застосовується переважно для лікування хіміорефрактерних колоректальних метастазів у печінці з використанням ітрію-90. Метод майже не представлений в Україні та проходить стадію апробації.

Висновки

Наразі хірургічне лікування в поєднанні з хіміотерапією є тим методом, який достовірно подовжує життя.

Участь хірурга-гепатолога у визначенні стратегії лікування може мати ключове значення для поліпшення загальної та безрецидивної виживаності.

Література

1. World Health Organization. International agency for research in cancer. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012. [Accessed 2016 Aug 20].
2. Adam R., Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. Ann Oncol, 2004; 15 Suppl 4: iv103-iv106.
3. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg, 2004; 239: 818-825.
4. Dinant S., de Graaf W., Verwer B.J. et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. J Nucl Med, 2007; 48: 685-692.
5. Niekel M.C., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology, 2010; 257: 674-684.
6. Ksienski D., Woods R., Speers C., Kennecke H. Patterns of referral and resection among patients with liver-only metastatic colorectal cancer (MCRC). Ann Surg Oncol, 2010; 17: 3085-3093.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Вотрієнт™
пазопаніб

Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: *діюча речовина:* пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТС L01X E11.

Показання.

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

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

Дозування.

Рекомендована доза Вотрієнту для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози.

З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як при збільшенні, так і при зменшенні дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Вотрієнту не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції.

Саркома м'яких тканин.

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

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

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

Рідко: інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт.

Упаковка. По 30 таблеток у непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою, що має захист від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Література:

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

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

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

839088/VOR/11.17/A3/1

NOVARTIS