

лимфатических коллекторов. Объем оперативного вмешательства напрямую влияет на выживаемость. Так, при проведении мастэктомии с достижением чистоты краев резекции 3-летняя выживаемость составила 49%, без достижения чистоты краев резекции – 0%.

С целью повышения эффективности лечения РМЖ в отделении опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии широко применяется внутриаортальная полихимиотерапия. Для выявления основного источника кровоснабжения, которым может быть *a. thoracica interna*, *a. thoracica lateralis* или *a. thoracodorsalis*, проводится диагностическая ангиография. На базе НИР более 150 пациенткам с воспалительной формой РМЖ была выполнена внутриаортальная катетеризация питающих опухоль сосудов с селективным введением химиотерапевтических веществ к пораженной железе. Пятилетняя выживаемость при этом составила 47,5%, а у пациенток с отдаленными метастазами (30 случаев) – 23,2%.

Таким образом, лечение воспалительной формы РМЖ является актуальной проблемой современной онкологии. Повышение его эффективности может быть достигнуто путем создания новых комбинаций химиопрепаратов и методов их доставки к пораженной железе, а также поиска новых методов, позволяющих усилить действие этих веществ.



**Врач репродуктолог-генетик Наталья Владикина** посвятила свой доклад проблеме овариального резерва у пациенток с РМЖ. Как известно, овариальный резерв – это функциональный резерв яичника, определяющий его способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Он определяет функциональное состояние репродуктивной системы,

полноценность которого обеспечивает рост, созревание фолликула и ооцита, овуляцию и оплодотворение яйцеклетки. Из 6-7 млн фолликулов, образованных внутриутробно, на момент рождения остается только 2 млн, а к началу менархе – 300 тыс. Менее 500 яйцеклеток способны к овуляции в течение всего репродуктивного периода жизни женщины.

Основными причинами снижения овариального резерва являются:

- генетическая предрасположенность;
- уменьшение исходного внутриутробного фолликулярного резерва;
- перенесенные оперативные вмешательства на придатках;
- гинекологические заболевания;
- действие факторов окружающей среды.

В настоящее время установлено, что у женщин после 37-38 лет скорость атрезии фолликулов увеличивается, что существенно снижает овариальный резерв и уменьшает вероятность забеременеть, на момент наступления менопаузы происходит полное истощение фолликулярного резерва яичников.

Перед проведением противоопухолевой терапии у женщины репродуктивного возраста онкологу следует обсудить с пациенткой все методы сохранения фертильности, при необходимости направить ее к онкогинекологу. В настоящее время доступны современные стратегии сохранения репродуктивного потенциала и репродуктивной функции у онкологических пациенток, которые интенсивно внедряются во многих странах мира. Методы вспомогательной репродукции, позволяющие перед проведением ЛТ и ХТ получить и криоконсервировать ооциты, эмбрионы и ткань яичника, рассматриваются как стандарт сохранения фертильности в онкологии.



Как отметила **специалист по физической реабилитации Елена Белова**, физическая реабилитация – важный компонент комплексного лечения РМЖ. Основными задачами физической реабилитации являются восстановление функций пораженных органов и систем, адаптация к новому физическому состоянию и улучшение качества жизни пациентки.

Во время предоперационного визита проводится оценка подвижности плечевых суставов, а также оценка объема движений в суставах верхних конечностей. Послеоперационное восстановление включает 3 этапа, каждый из которых имеет определенные задачи. Так, в послеоперационном периоде проводится информирование пациентки о допустимом уровне двигательной активности, целесообразности адекватного обезболивания, а также профилактика пневмонии и ателектазов и восстановление общей двигательной активности. Следующий этап предполагает восстановление подвижности плечевого сустава, осанки и координации движений. В тренировочном периоде проводится адаптация пациентки к бытовым нагрузкам, работе и физическим нагрузкам.

Абсолютными противопоказаниями к физической реабилитации в послеоперационном периоде являются некроз лоскута, инфекция и расхождение краев раны, относительными – гематома и серома. Отсрочка упражнений на неделю снижает частоту развития серомы: у пациенток, которые стали заниматься физическими нагрузками сразу после операции, и у пациенток, у которых физическая активность в зоне операции была отсрочена на 7 дней, – с 46 до 27% соответственно.

Оценка целесообразности упражнений в раннем послеоперационном периоде после аксилярной лимфодиссекции для сохранения подвижности в плечевом суставе со стороны оперативного вмешательства была проведена в обзоре 10 исследований по раннему применению упражнений для верхних конечностей. Было установлено краткосрочное преимущество у пациенток группы с ранним применением упражнений по сравнению с группой, в которой физическая активность была отсрочена на 5-7 дней. В то же время использование данного подхода увеличивало период заживления послеоперационных ран и нахождение дренажа на 1 дополнительный день.

В раннем послеоперационном периоде рекомендовано согласовывать решения относительно коррекции индивидуальной программы реабилитации в рамках междисциплинарного взаимодействия, а также ограничить подвижность в плечевом суставе со стороны оперативного вмешательства первые 2 суток до 90-100° и применять во время занятий изометрическое напряжение для плечевого пояса. К основным методам реабилитации в период восстановления относятся лечебная физкультура, лимфодренажный массаж и миофасциальный релиз.

Физическая активность не только положительно влияет на качество и продолжительность жизни пациентки в послеоперационном периоде, а и снижает риск развития РМЖ. Согласно данным метаанализа 73 исследований, проведенных во всем мире, у физически активных женщин риск развития РМЖ снижается на 25%, а относительный риск смертности от РМЖ – на 50% (K.S. Courneya et al., 2011; A.R. Carnichael et al., 2011).

Физическая реабилитация способствует быстрому восстановлению пациентки после оперативного вмешательства, поэтому должна проводиться на всех этапах лечения. Она обеспечивает восстановление подвижности плечевого сустава, коррекцию осанки, а также уменьшает частоту послеоперационных осложнений. Таким образом, физическая реабилитация улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациенток с РМЖ после перенесенного оперативного вмешательства.

**Все участники отметили острую необходимость в проведении подобных мероприятий. Формат семинара позволил не только рассмотреть основные аспекты диагностики и лечения РМЖ, но и ответить на вопросы относительно овариального резерва, а также физической реабилитации и улучшения качества жизни пациенток с РМЖ. Активная дискуссия по окончании семинара была еще одним свидетельством актуальности данной проблемы в Украине и необходимости в проведении мероприятий такого формата.**

Подготовила **Екатерина Марушко**

## ІНФОРМАЦІЯ

# Пембролізумаб (Кітруда®) отримав схвалення ЕМА та FDA для призначення в комбінації з хіміотерапією у першій лінії лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень

**30 липня Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА), а 20 серпня – Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалили пембролізумаб (Кітруда®, MSD) у комбінації з хіміотерапією (пеметрексед + препарат платини) у першій лінії лікування метастатичного неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень (НДРЛ) [1, 2]. Слід зазначити, що НДРЛ – це найпоширеніший тип раку легень, його діагностують у 85% випадків захворювання. Своєю чергою, більшість випадків НДРЛ мають неплоскоклітинну гістологію [1].**

Рішення регуляторних органів Європейського Союзу та США ґрунтується на результатах багаточетного подвійного сліпого рандомізованого дослідження KEYNOTE-189 [3], у якому взяла участь 616 раніше не лікованих хворих на метастатичний неплоскоклітинний НДРЛ. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 2:1 для отримання пембролізумабу (або плацебо) в комбінації з пеметрекседом і препаратом платини (цисплатином або карбоплатином на розсуд дослідника) кожні 3 тижні (загалом 4 цикли) з подальшою терапією пембролізумабом (або плацебо) та пеметрекседом. Лікування продовжували до прогресування захворювання, розвитку неприйнятної токсичності або максимально 24 міс.

Первинними кінцевими точками, що визначають ефективність, були загальна виживаність (ЗВ) та виживаність без прогресування (ВБП), які оцінював незалежний комітет за критеріями RECIST 1.1.

У запланованому проміжному аналізі було продемонстровано статистично значиме покращення показників ЗВ у пацієнтів, які отримували пембролізумаб (зниження відносного ризику смерті на 51%;  $p < 0,00001$ ). У групі пембролізумабу + ХТ медіана ЗВ не була досягнута, натомість у групі плацебо + ХТ вона становила 11,3 міс.

Показник ВБП також був значно кращим при лікуванні пембролізумабом (зниження відносного ризику прогресування або смерті на 48%;  $p < 0,00001$ ). Медіана ВБП становила 8,8 міс у групі пембролізумабу + ХТ проти 4,9 міс у групі плацебо + ХТ. Частота загальної відповіді була значно вищою у разі призначення пембролізумабу + ХТ (48 vs 19%;  $p = 0,0001$ ), так само як і медіана тривалості відповіді (11,1 vs 7,8 міс відповідно) [3].

Пембролізумаб у поєднанні з ХТ добре переносився. Найчастішими небажаними реакціями, що спостерігались у  $\geq 20\%$  пацієнтів, були втома/астенія, нудота, закріп, діарея, знижений апетит, висип, блювання, кашель, задишка та лихоманка. Ці реакції є характерними для комбінації хіміопрепаратів, що застосовувалась у дослідженні.

Пембролізумаб – це імунотерапевтичний протипухлинний препарат, моноклональний антитіла проти білка програмованої клітинної смерті 1 (PD1). Пембролізумаб відновлює здатність імунної системи атакувати та знищувати ракові клітини.

Крім неплоскоклітинного НДРЛ, пембролізумаб схвалений FDA для застосування у монотерапії та в комбінації з іншими антинеопластичними засобами для лікування

меланоми, плоскоклітинного раку голови та шиї, класичної лімфоми Ходжкіна, первинної медіастинальної крупноклітинної В-клітинної лімфоми, уротеліальної карциноми, раку шлунка та раку шийки матки [3, 4].

Також пембролізумаб – перший та єдиний імунотерапевтичний препарат, що може застосовуватись у дорослих і дітей із нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом репарації ДНК незалежно від локалізації або гістологічного типу новоутворення [4]. В Україні деякі з вищенаведених показань поки що очікують на офіційне схвалення.

Пембролізумаб призначають у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії у дозі 200 мг дорослим або 2 мг/кг маси тіла дітям (до 200 мг) кожні 3 тижні [4].

### Література

1. <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/European-Medicines-Agency-Adopts-Positive-Opinion-for-KEYTRUDA-pembrolizumab-Combination-with-Pemetrexed-and-Platinum-Chemotherapy-for-the-First-Line-Treatment-of-Metastatic-Non-Squamous-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx>. Last accessed November 5, 2018.
2. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm617471.htm>. Last accessed November 5, 2018.
3. Gandhi L. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2078-2092.
4. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125514s0351bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s0351bl.pdf). Last accessed November 5, 2018.
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/keytruda>. Last accessed November 5, 2018.

Підготував **Олексій Терещенко**

Показання для застосування пембролізумабу в Україні можуть відрізнятись від таких в інших країнах. Докладніше див. Інструкцію для медичного застосування Кітруда®.