

# Сучасна концепція ведення пацієнтів з HR+/HER2-раком грудної залози з позицій останніх рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень

У зв'язку з високою поширеністю раку грудної залози (РГЗ) та смертністю внаслідок цієї патології в Україні особлива увага сьогодні приділяється скринінгу РГЗ у жінок після 40 років з метою виявлення хвороби на ранній стадії, що є основною умовою успішності лікування. З нагоди Всеукраїнського дня боротьби з раком грудної залози 22 жовтня відбулася Науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностично-лікувальні стратегії менеджменту раку грудної залози – від міжнародних протоколів до персоналізованої тактики». Головним завданням заходу було створення єдиної колегіальної концепції ведення РГЗ від діагностики до реконструкції шляхом обміну досвідом між командою європейських та українських експертів.

Під час урочистого відкриття заходу завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Федорович Анікусько та президент Асоціації мамологів України, завідувач науково-дослідницького відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Смоланка привітали учасників конференції та розповіли про актуальні проблеми розвитку мамології в умовах реформування медицини в Україні.



З доповіддю «Сучасний підхід до комбінованого лікування РГЗ – кому? як? коли?» виступив професор Іван Іванович Смоланка.

— За даними Національного канцер-реєстру, у 2018 р. в Україні (за винятком АР Крим, м. Севастополь, Донецької та Луганської областей) зареєстровано 15017 нових випадків РГЗ (145 – у чоловіків та 14872 – у жінок) та 5679 смертей унаслідок РГЗ. При цьому I стадію захворювання виявлено у 20,6% осіб, II – у 52,7%, III – у 15,2% та IV – у 8,9%. Сьогодні в Україні РГЗ у жінок займає перше місце у структурі захворюваності (20,6%) та смертності (20,5%) від злоякісних новоутворень.

Сучасне хірургічне лікування РГЗ полягає у проведенні органозбережних операцій (онкопластична резекція), застосуванні методики визначення сторожових лімфатичних вузлів і радикальної мастектомії з одномоментною чи відтермінованою реконструкцією. Якщо об'єм видалених тканин грудної залози (ГЗ) не перевищує четвертої частини залози, можливе проведення органозбережної операції у поєднанні з коригуючою операцією на контрлатеральній залозі, у разі потреби видалення понад 25% тканин ГЗ рекомендовано виконувати мастектомію з одномоментною чи відстроченою реконструкцією.

Сьогодні існує можливість проведення органозбережних і реконструктивних операцій у таких клінічних випадках, при яких раніше це було неможливо: після неoad'ювантної хіміотерапії, яку призначають при початково неоперабельному РГЗ, місцево-поширеному РГЗ та набряково-інфільтративній формі РГЗ. Перед проведенням неoad'ювантної хіміотерапії важливою процедурою на доопераційному етапі є маркування пухлини та уражених метастазами лімфатичних вузлів за допомогою татуажу чи металічних міток для візуалізації зони первинного ураження. Ця важлива інформація повинна бути врахована при подальшому хірургічному лікуванні. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями щодо визначення країв резекції при протоковій карциномі *in situ* (Ductal Carcinoma In-Situ, DSIC), негативний край резекції має бути на відстані не менше 2 мм від пухлини, а при інвазивному РГЗ оптимальний край резекції зумовлюється відсутністю пухлинних клітин у пофарбованому краї резекції. Такий підхід дає можливість знизити частоту мастектомії на 16% та збільшити кількість органозбережних операцій на 13%. Неoad'ювантна гормонотерапія сьогодні розглядається як важлива складова при люмінальному РГЗ і як можливість збільшити кількість органозбережних операцій та зменшити об'єм аксиллярної дисекції.

Згідно з даними дослідження ACOSOG Z1031 за участю жінок у постменопаузі з РГЗ та експресією естрогенових

рецепторів II та III стадії, використання в передопераційний період інгібіторів ароматази (ІА; екземестану, летрозолу й анастрозолу) дало можливість провести органозбережні операції у 51% пацієнтів. При застосуванні ІА розміри пухлин зменшувалися за 4 міс у середньому на 60%, а за 8 міс – на 70% (M.J. Ellis, 2011). Тривалість терапії у пацієнтів з II-III стадіями РГЗ переважно складає 4-6 міс. Маркером оцінки ефективності неoad'ювантної гормонотерапії є рівень Ki-67, що свідчить про проліферативну активність пухлини. Експресія Ki-67 нижче 10% свідчить про ефективність лікування, а більше ніж 10% – про потребу подальшого проведення хіміотерапії.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), інгібітори цикліназалежних кіназ (CDK) 4 та 6 рекомендовано призначати у лікуванні РГЗ з експресією естрогенових рецепторів (ER+) та без експресії рецепторів до людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2-) у пре-, пери- та постменопаузальний період у першій та другій лінії терапії у комбінації з ІА та фулвестрантом. У серпні цього року в Україні зареєстровано препарат **Кіскалі** (рибоцикліб – інгібітор CDK 4/6), що має три показання до застосування як терапії першої лінії: у жінок у пре- та перименопаузі у комбінації з ІА та агоністом лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону (ЛГРГ), у постменопаузі – в поєднанні з ІА, а також з фулвестрантом (в останньому випадку рибоцикліб рекомендовано використовувати у терапії першої або другої лінії).

Таким чином, препарат **Кіскалі** показаний у поєднанні з ІА чи фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним чи метастатичним HR+/HER2- РГЗ як початкова ендокринна терапія або пацієнток, котрі раніше отримували ендокринне лікування. У жінок у пременопаузі антинеопластичний засіб **Кіскалі** слід призначати в поєднанні з ЛГРГ.

Отже, реконструктивна операція є важливим і необхідним етапом у комплексному лікуванні хворих на РГЗ, при цьому вибір методів і строків реконструкції залежить від стадії, конституційних особливостей пацієнток та попередньої терапії.



Провідний науковий співробітник ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології та медичної радіології (РНПЦ ОМР) ім. М.М. Александрова» (Республіка Білорусь), кандидат медичних наук Микола Борисович Єрмаков виступив з доповіддю «Лікування РГЗ в Республіці Білорусь: від міжнародних рекомендацій до місцевих протоколів».

Особливу увагу іноземний спікер звернув на структуру надання онкологічної допомоги в Білорусі та важливу участь РНПЦ ОМР ім. М.М. Александрова у координуванні онкологічної допомоги у сфері організації протиракетивної боротьби та фундаментальних досліджень. За даними Білоруського канцер-реєстру 2019 р., протягом 1992-2016 рр. відмічався ріст онкозахворюваності на 36,6% та паралельне зниження смертності на 21,8%, що свідчить про високий рівень надання медичної допомоги в країні, який дозволяє зменшити кількість летальних випадків.

Згідно з аналізом даних Білоруського канцер-реєстру за 2005-2018 рр., РГЗ залишається найбільш поширеним злоякісним новоутворенням у жінок і найчастішою

причиною смерті від онкопатології. Як відомо, у США відсутня тенденція до збільшення рівня захворюваності на РГЗ, що є беззаперечним прикладом для інших країн світу, в яких відзначається протилежна ситуація. Важливими проблемами, які потребують негайного вирішення, є ріст захворюваності на РГЗ і прогресування хвороби у 47,9% пацієнток після радикального лікування. Для цього важливо посилити охоплення жіночого населення програмою скринінгу РГЗ, яка полягає в регулярному мамографічному дослідженні (зазвичай 1 раз на 2-3 роки) у жінок 50-69 років, виявлення підозрілих змін у ГЗ з проведенням біопсії чи видаленням частини залози. У країні з населенням 9,5 млн скринінгову мамографію з 2016 по 2019 р. пройшла 226 271 жінка, що дало змогу виявити РГЗ на ранній стадії.

Діагностика та лікування РГЗ у Республіці Білорусь проводиться згідно з чинними настановами, які повторюють актуальні рекомендації ESMO. З появою у країні позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) якість діагностики значно підвищилася.

Основні принципи лікування РГЗ у Республіці Білорусь полягають у проведенні органозбережних операцій, реконструктивних втручань із використанням місцевих тканин, імплантів, застосуванні ад'ювантної хіміотерапії (антрацикліни, таксани, препарати платини). Неoad'ювантну терапію первинно резектабельного РГЗ проводять за наявності повної інформації про гістологічну чи молекулярно-генетичну структуру пухлини. Пацієнтам з гормоночутливими пухлинами за відсутності серйозних супутніх захворювань призначають ад'ювантну гормонотерапію (тамоксифен – TAM, ІА). Беззаперечним показанням до проведення променевої терапії є розмір пухлини понад 5,0 см незалежно від ураження лімфатичних вузлів, а також виявлення метастазів більш ніж у трьох лімфатичних вузлах.

Лікування метастатичного РГЗ насамперед полягає в оцінці поширеності пухлинного процесу, анамнестичних даних, визначенні статусу HER2 і HR. При гормоночутливих пухлинах використовують 3 лінії гормонотерапії: ІА, TAM та медроксипрогестерону ацетат. У разі прогресування захворювання на тлі першої лінії гормонотерапії розглядають доцільність призначення другої та можливість переходу на хіміотерапію, яка первинно показана пацієнтам з HR- РГЗ та загрозою вісцерально-го кризу. Особливу увагу М.Б. Єрмаков звернув на таргетну терапію при HER2/neu-позитивному РГЗ; з цією метою найчастіше призначають трастузумаб протягом 6 міс, при цьому інші протипухлинні засоби (пертузумаб, лапатиніб, трастузумаб емтанзин) використовують рідше. Трастузумаб емтанзин показаний у разі прогресування захворювання на фоні ад'ювантної терапії трастузумабом або через 6 міс після завершення лікування. При HER2/neu-негативному РГЗ найбільш ефективними засобами є інгібітори CDK4/6. У травні 2020 р. у Республіці Білорусь був зареєстрований рибоцикліб (протипухлинний засіб **Кіскалі**), використання якого сприяло підвищенню ефективності лікування та зменшенню навантаження на систему охорони здоров'я Республіки Білорусь.



Про дані доказової медицини щодо нової ролі селективного інгібітора CDK4/6 (антинеопластичного засобу **Кіскалі**) при метастатичному РГЗ розповів керівник Центру здоров'я грудної залози Віденського медичного університету (Австрія), доктор медичних наук, професор Крістіан Зінгер.

— Основні труднощі ведення хворих із метастатичним РГЗ полягають у залежності перебігу захворювання від біологічних особливостей пухлини, часу появи рецидивів, локалізації метастазів і фактичної невиліковності онкопатології. Тому первинні завдання лікування цієї групи пацієнтів

Продовження на стор. 18.





Після встановлення діагнозу  
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

# НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

## KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ\*

### НОВЕ ПОКАЗАННЯ

#### ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації  
 з ІА та агоністом ЛГРГ  
 як терапія першої лінії

### НОВЕ ПОКАЗАННЯ

#### ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації  
 з ФУЛВЕСТРАНТОМ  
 як терапія першої або  
 другої лінії

#### ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації  
 з ІА як терапія  
 першої лінії

**KISQALI (KISQALI)**  
**Склад:** діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибоциклібу сукцинат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перменопаузі або перменопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону рилінгін-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнткам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складає повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перменопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнткам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препаратом Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію. **Термін придатності.** 3 роки. **Упаковка.** 1. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. 2. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

\* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ\* зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (де ново або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування < 12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямий передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу KISQALI® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs\_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

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