

№ 1 (37) лютий 2015 р. 12 000 примірників* Передплатний індекс 37634



OHKOJONÍA





Доктор медицинских наук, профессор Игорь Щепотин

Национальный институт рака в современных реалиях

Читайте на сторінці **4**



Академик НАН Украины

Василий Чехун

Актуальные вопросы цитологической диагностики опухолей в Украине

Читайте на сторінці 14



Доктор медичних наук, Володимир Копчак

Хірургічне лікування пухлин загальної жовчної протоки

Читайте на сторінці 34



Кандидат медицинских наук

Юрий Витрук

Современные стандарты диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Читайте на сторінці 30



Доктор медицинских наук, профессор Владлена Дубинина

Влияет ли выбор системы классификации на выживаемость больных раком желудка?

Читайте на сторінці 36

Авастин[®]

Бевацизумаб

Лечение метастатического колоректального рака, рака грудной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака распространенного рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины

Бондронат[®]

Ибандроновая кислота

Профилактика скелетных нарушений при метастатическом поражении костной ткани Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях³

Герцептин

Трастузумаб

Лечение ранних стадий и метастатического рака грудной железы с гиперэкспрессией HER2, распространенного рака желудка или гастроэзофагеального соединения с гиперэкспрессией HER24

Зелбораф

Вемурафениб

Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600⁵

Кадсила®

Трастузумаб эмтансин

Применение в качестве монотерапии HER2-положительного неоперабельного местнораспространенного или метастатического рака грудной железы у взрослых пациенток, которые раньше получали лечение трастузумабом и таксанами в режиме монотерапии или в комбинации, а также получали терапию в связи с местнораспространенным или метастатическим раком грудной железы, или в случае, если рецидив заболевания возник в течение 6 месяцев после окончания адъювантной терапии⁶

Кселода®

Капецитабин

Лечение рака грудной железы, колоректального рака, рака пищевода и желудка⁷

Мабтера®

Ритуксимаб

Лечение неходжкинских лимфом (фолликулярной лимфомы III-IV стадии, CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы), лечение хронического лимфолейкоза⁸

Перьета®

Применение в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-положительным метастатическим раком грудной железы, которые раньше не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания⁹

Рекормон® 30 000

Лечение симптоматической анемии у пациентов с солидными опухолями и гематологическими немиелоидными опухолями, которые получают химиотерапию 10

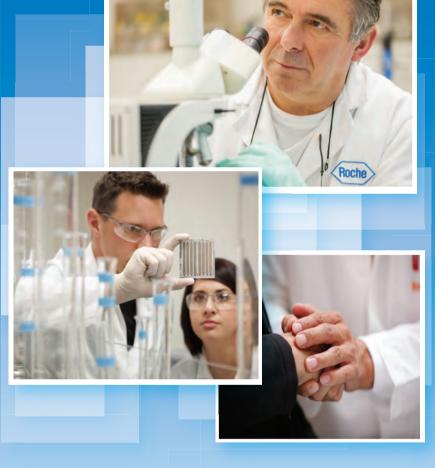
Тарцева®

Эрлотиниб

Лечение местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (с EGFRактивирующими мутациями для терапии 1-й линии), а также метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином1

Рош в онкологии:

персонализированный подход к лечению



Персонализированная медицина*:

Терапия направленного действия

• Определенная пациентов

Правильное

- Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. рег. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)
- 54/7/3-500200000 от 15.03.2013) струкция для медицинского применения препарата Бондронат® (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2012, серт. о гос. рег. № UA/5557/02/01) струкция для медицинского применения препарата Бондронат® (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/01/01) струкция для медицинского применения препарата Герцептин® (приказ МЗ Украины № 363 от 07.05.2013 г., РС № UA 13007/01/01, Инструкция для медицинского при № UA/13007/01/02 от 07.05.2013 г.)
- от 07.08.2014 г.)
 7. Инструкция для медицинского применения препарата Кселода* (приказ МЗ Украины № 490 от 09.08.2011г., серт. о гос. рег. № UA/5142/01/01, UA/5142/01/02)
 8. Инструкция для медицинского применения препарата Мабтера* (приказ МЗ Украины № 976 от 15.11.2013 г., серт. о гос. рег. № 400/11-300200000 от 15.11.2013 г.)
 9. Инструкция для медицинского применения препарата Перьета* (приказ МЗ Украины № 55 от 20.01.2014 г., серт. о гос. рег. № UA/13062/01/01 от 20.01.2014 г.)
 10. Инструкция для медицинского применения препарата Рекормон* 30 000 (приказ МЗ Украины № 50 от 60.09.2011)
 11. Инструкция для медицинского применения препарата Тарцева* (приказ МЗ Украины № 648 от 05.10.2011, серт. о гос. рег. № UA/5372/01/02, UA/5372/01/03);
- *Sowa V. Present State and Advances in Presonalized Medicine Importance of Development of Information Servise Systems to the Public / Science and Technology trends;

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препаратов приведена в инструкциях для медицинского применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

000 «Рош Украина»

Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного,33 тел.: +38 (044) 354 30 40, факс : +38(044) 354 30 41

UA.ONCO.15.001

Ад'ювантна ендокринна терапія естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози в жінок у постменопаузі





Oбepino neuma

Вірний вибір для неї!

АРОМАЗИН (екземестан) таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг; 30 або 100 таблеток в упаковці.

Показання до застосування: Ад'ювантна терапія ранніх стадій раку молочної залози з позитивною або неуточненою пробою на естрогенові рецептори у жінок у постменопаузі для зменшення ризику розвитку віддалених, локорегіонарних чи контрлатеральних метастазів. Препарат першого ряду для лікування поширеного раку молочної залози з позитивною пробою на гормональні рецептори у жінок з природнім чи індукованим постменопаузним статусом. Препарат другого ряду для лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природнім чи індукованим постменопаузним статусом і в яких виявлено прогресування хвороби на фоні монотерапії антиестрогенами. Препарат третього ряду для лікування поширеного раку молочної залози у жінок у пост менопаузі і в яких виявлено прогресування хвороби на фоні полі-гормональної терапії. Протипоказання: Аромазин протипоказаний пацієнткам із гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого з наповнювачів. Препарат також протипоказаний при вагітності та у період лактації. Спосіб застосування та дози: Аромазин рекомендується приймати по 25 мг щоденно, один раз на добу, бажано після їжі. У пацієнток із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати у дітей. Побічні реакції: Найчастішими небажаними явищами були: припливи, артралгія, стомлюваність, анорексія, безсоння, депресія, запаморочення, головний біль, збільшення потовиділення, зап'ястний тунельний синдром, нудота, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, діарея, висипання, алопеція, біль у суглобах і м'язах, остеопороз, переломи, периферичні набряки, набряки ніг. Особливості застосування: Аромазин не слід призначати жінкам із пременопаузальним ендокринним статусом. У період ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страдають на остеопороз, або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування, за ними потрібно спостерігати,а при необхідності – розпочати терапію остеопорозу. Пацієнти повинні бути повідомлені про те, що їх фізичні та/або ментальні можливості, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, можуть бути порушені. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Аромазин не повинен застосовуватися з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони мають негативну фармакологічну дію. Фармакологічні властивості: Аромазин є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібний за своєю структурою до природної речовини андростендіон. **Категорія відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення:№UA/4769/01/01 від 09.06.2010, наказ МОЗ України №844 від 07.10.10



Новости 37-го ежегодного симпозиума по раку грудной железы (SABCS 2014)

9 по 13 декабря в г. Сан-Антонио (США) прошел очередной симпозиум SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) — крупнейшая в мире конференция, посвященная раку грудной железы (РГЖ). Ежегодно мероприятие посещают тысячи делегатов со всего мира, чтобы обменяться последними новациями в изучении РГЖ, а также достижениями в диагностике и лечении этого заболевания.

Преодоление резистентности к гормональной терапии

На протяжении последних нескольких лет в фокусе SABCS был HER2-положительный РГЖ, в лечении которого выраженный эффект продемонстрировали различные таргетные препараты. Однако в этом году значительно больше внимания было уделено РГЖ, положительному по эстрогеновым рецепторам (ER+). Следует отметить, что ER+ заболевание выявляется примерно у 75% пациенток, в то время как HER2 — только у 20-25%.

Первоочередную роль в лечении ER+ РГЖ играет гормональная терапия такими препаратами, как тамоксифен и ингибиторы ароматазы. Тем не менее значимой проблемой при использовании этого метода лечения является развитие резистентности. Проведенные исследования позволили обнаружить ряд сигнальных путей, в частности пути PI3-киназы, принимающие участие в формировании резистентности. Соответственно, ингибирование этих путей может восстанавливать чувствительность опухоли к гормональной терапии.

Ингибиторы РІЗ-киназы — относительно новый класс препаратов, которые могут занять свою нишу в лечении РГЖ. На симпозиуме были представлены предварительные результаты рандомизированного клинического исследования ингибитора РІЗ-киназы пиктилисиба, который при добавлении к фулвестранту обеспечивал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования у пациенток с метастатическим РГЖ, прогрессировавшим после первой линии терапии ингибиторами ароматазы (абстракт S2-02). Примечательно, что польза от добавления пиктилисиба наблюдалась независимо от мутационного статуса РІЗКСА (ранее считалось, что мутации РІЗ-киназы, обнаруживаемые примерно у 40% пациенток с ER+ РГЖ, могут быть ответственны за развитие резистентности).

Овариальная супрессия

Большой интерес у участников симпозиума вызвала презентация результатов исследования SOFT, касающихся целесообразности добавления овариальной супрессии к терапии тамоксифеном у относительно молодых пациенток с гормонорецепторположительным РГЖ (абстракт S3-08). Было установлено, что после медианы наблюдения 67 мес добавление овариальной супрессии к тамоксифену не привело к улучшению исходов в общей популяции SOFT. Однако в подгруппе пациенток, которые получали химиотерапию и сохранили пременопаузальный статус, добавление овариальной супрессии к гормональной терапии улучшало исходы РГЖ.

Овариальная супрессия обусловливала увеличение частоты развития побочных эффектов, в первую очередь проявлений симптомов менопаузы (приливов, повышенного потоотделения, нарушений в сексуальной сфере, депрессии).

Ранее на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO 2014) были представлены результаты объединенного анализа исследований SOFT и TEXT, показавшие, что при добавлении овариальной супрессии к гормональной терапии ингибитор ароматазы экземестан значительно эффективнее предотвращает рецидив РГЖ по сравнению с тамоксифеном.

Первые данные по ингибированию программированной смерти при РГЖ

Инновационные препараты, действующие в качестве ингибиторов сигнальных путей программированной смерти, продемонстрировали впечатляющие результаты

в лечении меланомы и ряда других злокачественных опухолей. Эти лекарственные средства, также называемые ингибиторами иммунных контрольных точек (чекпоинтов), могут быть эффективными даже при наиболее трудно поддающихся лечению новообразованиях.

В исследовании 1b фазы ингибитор иммунных чекпоинтов пембролизумаб хорошо переносился и показал значительную терапевтическую активность у пациенток с рецидивным или метастатическим тройным негативным РГЖ, ранее получавших несколько линий лечения (абстракт S1-09).

Долгосрочная химиопрофилактика РГЖ

На SABCS 2014 впервые были представлены результаты по долгосрочному применению тамоксифена с целью профилактики РГЖ у женщин с высоким риском развития этого заболевания (абстракт S3-07). В исследовании IBIS-1, стартовавшем в 1992 г., приняли участие 7154 пре- и постменопаузальных пациентки в возрасте от 30 до 70 лет с высоким риском РГЖ преимущественно в связи с отягощенным семейным анамнезом. Участниц рандомизировали для получения тамоксифена 20 мг/сут или плацебо на протяжении 5 лет. После медианы наблюдения 16 лет (максимальный показатель 22 года) был зафиксирован 601 случай РГЖ — 250 (7,0%) в группе тамоксифена и 351 (9,8%) в группе плацебо. Относительный риск (ОР) РГЖ при лечении тамоксифеном составил 0,71 (p<0,0001).

Субанализ показал, что больше всего снижался риск инвазивного ER+ РГЖ (OP 0,66) и протоковой карциномы in situ (OP 0,65). В то же время тамоксифен не уменьшал риск инвазивного ER-отрицательного РГЖ (OP 1,05; p=0,8).

Кроме того, в исследовании было установлено, что явный профилактический эффект тамоксифена наблюдался только у пациенток, которые не использовали заместительную гормональную терапию во время периода лечения.

Низкожировая диета и РГЖ

Предыдущие исследования уже показали, что накопление жировых отложений в области талии напрямую связано с повышением риска РГЖ. В исследовании WINS, результаты которого были представлены на SABCS 2014 (абстракт S5-08), приняли участие 2437 женщин в возрасте от 48 до 79 лет, получавших лечение по поводу РГЖ. Из них 1462 пациентки вошли в контрольную группу, а 975 были переведены на диету, в которой доля поступающих жиров была сокращена с 29,2 до 20,3% от общей калорийности рациона. Спустя пять лет после постановки диагноза выживаемость без прогрессирования (первичная конечная точка) в группе женщин, придерживающихся низкожировой диеты, составила 9,8 по сравнению с 12,4% в контрольной группе (p=0,03). После 8,1 года наблюдения общая смертность составила 9,1 vs 11,1% соответственно (разница статистически не значима).

Грудное вскармливание защищает от РГЖ

Исследователи из США провели метаанализ 27 ранее опубликованных научных работ, посвященных изучению связи между грудным вскармливанием и РГЖ (абстракт Р5-13-01). Общее количество участниц этих исследований превышало 750 тыс., из них РГЖ был диагностирован у 36 тыс. женщин.

В результате было установлено, что грудное вскармливание обладает защитным эффектом против всех форм злокачественных опухолей груди, включая тройной

негативный РГЖ. У женщин, кормивших грудью, общее снижение риска развития всех форм рака составило 10%, при этом риск тройного негативного РГЖ уменьшался на 20%. Кроме того, было продемонстрировано, что уменьшение риска РГЖ было напрямую связано с продолжительностью кормления грудью.

РГЖ и мижчин

Рак грудной железы у мужчин — довольно редкое заболевание, оно составляет всего 1% от общего количества случаев злокачественных новообразований в мужской популяции. В настоящее время оптимальная система лечения РГЖ у мужчин еще не найдена, применяемая терапия основана на знаниях, полученных при лечении этого заболевания у женщин.

Чтобы лучше изучить РГЖ, была создана международная программа EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG, в которую вошли лучшие специалисты из стран Европы и Северной Америки. Результаты первого этапа исследования были представлены на SABCS 2014 (абстракт S6-05).

РГЖ у мужчин в большинстве случаев является положительным по ER, рецепторам прогестерона (PR) и рецепторам андрогенов (AR) и относится к люминальному А-подобному подтипу (5% HER2+; 1% тройной негативный). Несмотря на то что у большинства (56%) мужчин опухоль диагностируется на ранней стадии (Т1), хирургическое лечение получают только 4%. Высокая экспрессия ER обнаруживается более чем в 90% случаев, но адъювантную гормональную терапию получают всего 77% пациентов. За последние годы выживаемость мужчин с РГЖ значительно улучшилась. Высокую прогностическую значимость имеют ER и PR (чем выше экспрессия, тем лучше прогноз), в меньшей степени — AR.

Новый биомаркер у больных HER2+ РГЖ

Интересные данные были получены при анализе результатов адъювантной терапии с включением трастузумаба у пациентов с операбельным HER2+ РГЖ, в зависимости от содержания инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes – TIL) (абстракт S1-06). Известно, что наличие в опухоли TIL является косвенным свидетельством активного противоопухолевого иммунитета и сочетается с улучшением прогноза у лиц с операбельным РГЖ. Авторы проанализировали данные 925 больных, получавших лечение в рамках протокола N9831, который предусматривал назначение пациентам с HER2+ операбельным РГЖ только химиотерапии (AC \times 4, паклитаксел \times 4) или химиотерапии в сочетании с трастузумабом в течение года. Половина пациенток получали трастузумаб, а другие – нет, в зависимости от содержания в опухоли TIL они были разделены на группы высокого уровня (>60% клеток в опухоли представлено TIL) и низкого уровня (<60% TIL). Высокий уровень TIL был зарегистрирован у 10% больных, низкий – у 90%.

У пациенток с высоким содержанием TIL проведение одной только химиотерапии ассоциировалось с 5-летней безрецидивной выживаемостью 91%. Добавление трастузумаба в этой группе не улучшало результатов лечения. Наоборот, было отмечено недостоверное снижение 5-летней безрецидивной выживаемости до 80%. У пациенток со средним и низким содержанием TIL добавление трастузумаба к химиотерапии улучшало отдаленные результаты: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 64,3% в группе только химиотерапии и 79,6% в группе химиотерапии и трастузумаба.

Таким образом, это исследование указывает на возможное предикторное значение TIL как биомаркера, способного определить группу пациенток, которые высокочувствительны к химиотерапии и не нуждаются в добавлении трастузумаба.

Все абстракты SABCS 2014 на английском языке доступны на www.sabcs.org/resources

Подготовил Алексей Терещенко



Будущее страховой медицины:

из Национальной стратегии реформирования украинского заравоохранения

Ведение всеобщего медицинского страхования рассматривается как важный шаг в повышении доступности лечения, что особенно актуально для онкологических пациентов, испытывающих большую финансовую нагрузку. В каком направлении будет развиваться страховая медицина, каковы реальные перспективы ее внедрения? В рамках кампании, посвященной общественному обсуждению проекта Национальной стратегии построения новой системы здравоохранения в Украине на период 2015-2025 гг., министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили обозначил основные принципы формирования отечественной страховой медицины.

27 января министр здравоохранения принял участие в обсуждении этих вопросов во время встречи с представителями медицинской общественности в г. Виннице.

Касаясь вопроса внедрения страховой медицины, А. Квиташвили сообщил: «Многие спрашивают, когда будет внедрено страхование, считая, что страховая медицина или принятие закона о всеобщем обязательном государственном медицинском страховании - это панацея от существующих проблем. Ожидания на самом деле большие, но необходимо объяснять, что введение страхования – не панацея. Страховка – это лишь один из механизмов финансирования. К тому же она не может быть обязательной, потому что обязать когото, чтобы он делал что-либо, не имея для этого ресурсов, неверно. Страховая медицина обязательно появится, и государство будет ее стимулировать. Она станет возможной, когда будет создана сеть больниц, которая будет готова принять финансовые потоки». Во время выступления министр отметил, что планируется переход на новую систему финансирования, которая будет базироваться на предоставлении средств по итогам выполненной работы.

В ходе встречи был озвучен ряд принципиальных позиций и ценностных ориентиров, по которым должны проводиться реформы. Прежде всего, было заявлено об уходе от патерналистского подхода в отношении к здоровью: ответственность за здоровье — это в первую очередь индивидуальная ответственность, государство может обеспечить только популяционные интервенции. Свобода выбора больным врача сохранится, однако будет ограничиваться устойчивой иерархией маршрута пациента.

Отмечено, что история введения страхования начинается с 2003 года, с неудачной попытки принятия закона об общеобязательном государственном социальном медицинском страховании. С тех пор прошло более 11 лет, но этот закон до сих пор отсутствует, несмотря на то что к нему регулярно возвращались, внося множество изменений. Сегодня в Украине существует несколько концепций обязательного страхования, но в нынешних экономических условиях ни одна из них не может быть эффективной. Поэтому в вопросе страхования приоритет будет смещен. Как было отмечено в рамках встречи, проблема не в том, каким образом средства собраны, а в том, как они используются - важен акцент на рациональном применении ресурсов. Возможно, будет развиваться добровольное страхование. Государственный бюджет останется источником средств в любом случае, но какой объем услуг будет покрываться за его счет – это вопрос дальнейшего развития. Предполагается, что государство будет участвовать в страховании тех лиц, которые ввиду уровня своего дохода не смогут самостоятельно приобрести страховку. При внедрении страхования будет учитываться опыт Грузии либо других стран.

В ходе встречи повышенное внимание было улелено проблеме обеспечения больных необходимыми препаратами. Сегодня расходы Украины на лекарственное обеспечение ниже по сравнению с другими европейскими странами, в итоге более 90% лекарственных средств закупается пациентами. Поэтому своей главной залачей Министерство злравоохранения (М3) Украины считает введение института реимбурсации на амбулаторном этапе. Вначале размер возмещения будет незначительным – около 10-15%. Кроме того, министерство будет отходить от практики закупок большого количества препаратов с последующим их перераспределением, а также не будет являться органом по закупке товаров и лекарств. Функции МЗ будут ограничены и сведены к политическому лидерству, разработке стратегий, контролю качества и некоторым другим задачам, связанным с обеспечением регуляторной политики; кроме того, министерство примет участие в создании унифицированных технологий расчета тарифов классификаторов услуг.

Подготовила **Катерина Котенко**

B cobbewennerx besumax Halinohauphpii megumax



инувший год был непростым во всех отношениях, в Украине многое изменилось. В январе 2015 г. об особенностях работы Национального института рака (НИР) с позиций директора нашему корреспонденту рассказал доктор медицинских наук, профессор Игорь Борисович Щепотин.



— За прошедший год демографическая и социальная ситуация в нашей стране существенно усложнилась, произошли серьезные территориальные изменения. В этих условиях нарушились взаимосвязи во многих сферах деятельности в государстве, в том числе в области оказания медицинской помощи онкологическим больным. За по-

следнее время структура онкологической службы и система оказания помощи на обширных территориях подверглась серьезным ухудшениям. Вышесказанное в первую очередь относится к районам, которые в настоящее время не находятся под контролем центральной власти, имеют серьезные проблемы с осуществлением централизованной поставки медикаментов. На этих территориях отмечены высокий уровень миграции населения, нестабильность и ограниченный доступ к оказанию медицинской помощи, миграция медицинского персонала и пациентов.

Сотрудники НИР находятся в постоянном контакте с коллегами из зоны АТО. Как известно, наиболее крупные онкологические учреждения на данной территории расположены в городах Донецке, Луганске, Краматорске, а также Мариуполе, рядом с которым фактически начинается зона боевых действий. Луганский онкологический диспансер серьезно пострадал от артиллерийских ударов и в настоящее время не работает, Донецкий областной противоопухолевый центр в тяжелых условиях продолжает свою работу, это же касается деятельности Краматорского онкологического диспансера. Конечно, общее количество медицинского персонала и поток пациентов в этих учреждениях в настоящее время уменьшились. Часть онкологических пациентов из региона, входящего в зону АТО, выехали за пределы Донецкой области для получения помощи в других учреждениях на территории Украины и РФ. К сожалению, пациенты из зоны АТО имеют большие сложности с передвижением по Украине.

Если говорить об AP Крым, которая находится под контролем РФ, после смены власти здесь также произошли серьезные изменения в структуре онкологической службы. Многие квалифицированные онкологи, занимавшие руководящие должности, лишились своих рабочих мест, отстранены от работы либо отправлены на пенсию и заменены специалистами, направленными из РФ. От этого сегодня страдает эффективность работы службы и сами пациенты, которые зачастую принимают решение продолжить лечение за пределами Крыма.

В целом сложившаяся в нашей стране ситуация ставит перед нами крайне серьезные и принципиально новые задачи, решением которых мы не занимались ранее. В первую очередь, в существующих условиях очень важно сохранить систему онкологической помощи, обеспечить слаженную ее работу, а также наладить оказание специализированной помощи лицам, покинувшим неблагополучные территории.

Согласно официальному сообщению Организации Объединенных Наций к началу года на территории Украины находится более 600 тыс. переселенцев. Это люди, не только вынужденно изменившие место своего жительства, но и потерявшие привычный уровень дохода, социальные связи. Обеспечение для данной категории населения доступа к надлежащей медицинской, в том числе онкологической, помощи является ответственной задачей.

Согласно приказам МЗ Украины всем пациентам, поступающим из Донецкого и Луганского регионов, гарантируется доступ к медицинской помощи во всех

онкологических учреждениях на территории Украины на равных правах с местными жителями. За последние 6 мес в НИР наблюдается увеличение потока пациентов из Донецкой и Луганской областей более чем в 2 раза. Так, за 2014 г. наше учреждение приняло на лечение более 1 тыс. больных. Поток пациентов с АР Крым также заметно увеличился. Учитывая существующую ситуацию, в НИР особое внимание уделяется решению текущих проблем, принят ряд организационных и практических решений.

Как известно, на базе НИР создана и успешно работает мобильная женская консультация - трейлер, в котором находится современное оборудование для диагностики рака грудной железы, а также онкогинекологической патологии. В сентябре прошлого года мобильная женская консультация была направлена в г. Мариуполь, в котором наблюдается значительное скопление переселенцев из зоны АТО, и там достаточно эффективно работала в течение нескольких месяцев. Кроме того. в НИР была сформирована группа специалистов для оказания помощи Мариупольскому онкологическому диспансеру, который продолжает работать, несмотря на тяжелое положение в городе и близость военных действий. Прибыв туда, врачи нашего института в течение нескольких дней прооперировали ряд пациентов и оказали консультативную поддержку клинике. Конечно, такое участие не могло повлиять на решение глобальных задач, стоящих перед диспансером, но в существующей ситуации это важный элемент моральной поддержки коллективу диспансера, пациентам.

В настоящее время мобильная женская консультация благополучно вернулась в столицу. С декабря она находится на ул. Фроловская, где сегодня расположен лагерь переселенцев, и вместе с волонтерской медицинской службой занимается обследованием желающих. Кроме того, в обследовании переселенцев будут принимать участие сотрудники НИР самого разного профиля.

В сложившейся обстановке крайне сложно планировать будущее. Для онкологической службы Украины в целом и НИР в частности сейчас в первую очередь важно сохранить те наработки, которые были осуществлены ранее. Речь идет о структуре онкологической помощи в нашей стране и координирующей роли НИР, ведь с момента своего вхождения в структуру МЗ Украины наш институт отвечал не только за непосредственное лечение больных, но и за организацию онкологической помощи по стране в целом. Если слаженная работа существующей системы будет нарушена, пострадает в первую очередь здоровье населения Украины. То, что эта система достаточно прогрессивна (речь идет о структуре, а не об уровне ее материального обеспечения) и работала на высоком уровне, подтверждается высокой оценкой целого ряда зарубежных экспертов. В современных реалиях сохранение ранее занятых позиций само по себе уже является достижением для учреждений украинской онкологической службы. Но, к сожалению, даже эта задача далеко не всегда достижима.

Наши планы на ближайшее будущее достаточно скромны. Важно сохранить эффективность работы, оперативно реагировать на все изменения ситуации, включая возросший поток пациентов и проблемы с миграцией населения. Следует также учитывать, что возможности выделения денежных средств на нужды онкологической отрасли сегодня крайне ограничены, ожидаемые объемы финансирования существенно уступают таковым в предыдущие годы. Тем важнее как можно более рационально использовать существующие ресурсы.

Подготовила **Катерина Котенко**



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- **О.Я. Бабак,** д.м.н., професор, ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
- Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- **Б.М. Венцківський,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- **Л.І. Воробйова,** д.м.н., професор, головний онкогінеколог MO3 України, завідувач науково-дослідного відділу онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України
- Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України,
- ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.Ф. Глузман, д.м.н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- **І.І. Горпинченко,** д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- **Д.І. Заболотний,** д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», головний отоларинголог
- **Д.Д.** Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- **О.О. Ковальов,** д.м.н., професор, завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України
- В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України,
- директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- **Б.М. Маньковський,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
- **Н.В. Пасєчнікова,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ЛУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- **Л.Г. Розенфельд,** д.м.н., професор, академік НАМН України
- **І.М. Трахтенберг,** д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- **М.Д. Тронько,** д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- **Ю.І. Фещенко,** д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- **Н.В. Харченко,** д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України
- В.Ф. Чехун, д.м.н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданово ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Володимир Савченко **ШЕФ-РЕДАКТОР Катерина Котенко** ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Станіслава Шапошнікова **МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терешенко МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ольга Радучич**

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Назаренка Аліна Пасльон НАЧАЛЬНИК ВІЛЛІЛУ ВЕРСТКИ І ЛИЗАЙНУ Інна Мартиненко ДИЗАЙНЕРИ Олена Дудко

Ірина Лесько Наталія Дехтяр НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семеново МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова Інна Головко Зоя Маймескул Андрій Присяжнюк Мирослава Табачук НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

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

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.

Адреса для листів:

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

Контактні телефони

Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 27.02.2015 р. Замовлення № . Наклаг . Наклад 12 000 прим

Юридично підтверджений наклад









ЩОРІЧНА МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

23-25 квітня 2015 року, м. Київ

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В ОНКОУРОЛОГІЇ, ПЛАСТИЧНІЙ ТА РЕКОНСТРУКТИВНІЙ **XIPYPII** СЕЧОВИВІДНИХ **ШЛЯХІВ**

Напрями роботи конференції

- Онкоурологія: рак нирки, сечового міхура, простати, яєчка
- Скринінг та профілактика раку передміхурової залози
- Пошкодження органів сечостатевої системи
- Нове в онкоурології та урології
 Круглий стіл «Інтеграція української урології в європейську» (обов'язкова участь позаштатних спеціалістів зі спеціальності «Урологія», завідувачів кафедр, курсів
- урології медичних навчальних закладів) Нетипові клінічні випадки

Реєстрація на сайті: www.souu.org.ua e-mail: info@souu.org.ua факс: 8 (044) 259 02 73; тел. 8 (050) 673 20 82, 8 (067) 442 68 09.



Тел./факс: (044) 287-07-20

Воздействие аналгетиков на опухолевый рост

Перспективы НПВП



В рамках семинара «Решение проблемных вопросов в онкологии. Взгляд анестезиолога», состоявшегося 15 ноября в г. Киеве, большое внимание уделялось оптимизации применения современных аналгетиков и других препаратов, которые применяются при мультимодальном подходе к обезболиванию онкологических больных. В докладе «Периоперационное обезболивание в онкологии

с учетом некоторых механизмов противоопухолевой защиты» заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной рассмотрел влияние целого ряда обезболивающих препаратов на опухолевый рост, подчеркнув потенциальные преимущества нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Докладчик напомнил о том, что неадекватное обезболивание в онкологии может рассматриваться как отдельный неблагоприятный фактор, способствующий опухолевой прогрессии. Спровоцированная болевым синдромом стресс-реакция организма приводит к иммуносупрессии (Kavanagh T., Buggy D.J., 2012). Профилактика хронического болевого синдрома предполагает адекватное обезболивание как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Кроме того, если у пациента перед проведением операции присутствует болевой синдром, дополнительно проводится периоперационная аналгезия.

Обезболивание в онкологии специфически отличается от такового в других областях медицины, прежде всего необходимостью учитывать воздействие препаратов на иммунитет больного, рост опухолевых клеток и процессы метастазирования. Хирургическое вмешательство, являясь основным и наиболее эффективным методом лечения онкологических заболеваний, в то же время способствует дополнительному высвобождению опухолевых клеток в лимфо- и кровоток (помимо уже циркулирующих там микрометастазов). В результате опухолевые клетки могут рассеиваться во время операции, особенно при несоблюдении правил абластики (Denis M. et al., 1997). Будут ли метастазы развиваться в опухоль — зависит от тонкого баланса между антиметастатической иммунной активностью и способностью опухолевых клеток оседать в тканях, пролиферировать и развивать собственную кровеносную систему. Некоторые препараты, использующиеся для обезболивания во время операции, а также в период, предшествующий хирургическому вмешательству и после него, способны нарушить этот баланс. Кроме того, само по себе хирургическое вмешательство приводит к угнетению клеточноопосредованного иммунитета, в том числе цитотоксических Т-клеток, NK-клеток, приводит к снижению концентрации в кровотоке опухоль-связанных антиангиогенных факторов, а также увеличению концентрации проангиогенных факторов, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, в послеоперационном периоде наблюдается высвобождение факторов роста, которые способствуют не только процессам заживления, но и локальному росту опухолевых клеток и метастазов (Melamed R. 2001, Antoni M., 2006).

Исследования показали, что некоторые аналгетики обладают промотирующим действием в отношении опухолевого роста, другие препараты, наоборот, способствуют уменьшению риска метастазирования и рецидивов опухоли.

С точки зрения онкологической практики именно иммуносупрессия является основным побочным эффектом опиоидных аналгетиков. В целом ряде научных работ было показано, что применение опиоидов у человека угнетает клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет: снижает послеоперационную активность NK-клеток (натуральных киллеров), фагоцитарную активность и продукцию антител, уменьшает продукцию иммуностимулирующих цитокинов. Известно, что со снижением активности NK-клеток повышается вероятность метастазирования. Сильными активаторами натуральных киллеров являются интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-γ (INF-γ), соответственно, снижение их выработки под действием факторов стресса или опиоидных аналгетиков также может рассматриваться как фактор, способствующий опухолевой прогрессии. Кроме того, в экспериментальных условиях было обнаружено, что морфин увеличивает ангиогенез и усиливает рост опухоли грудной железы у мышей. В исследовании K. Gupta (2002) показано, что воздействие морфина на организм подопытных грызунов в течение 2 нед повышает уровень содержания циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландина Е2 почти в 4 раза.

Также показано, что опиоиды нарушают барьерную функцию эндотелия, поэтому опухолевые клетки, высвобождающиеся во время операции, легче проникают через эндотелиальный барьер, потенциально способствуя метастазированию. Нарушение целостности эндотелиального барьера часто наблюдается и во время ангиогенеза. Сосуды опухоли часто неплотные и дезорганизованные, что способствует экстравазации опухолевых клеток (Le Guelte et al., 2011). Отмечено, что промотирующий эффект опиоидов в отношении развития онкологического процесса дозозависим и проявляется только у больных, которые перенесли хирургическое вмешательство.

Говоря о возможностях минимизации применения опиоидных аналгетиков в периоперационном периоде, И.И. Лесной представил еще не опубликованные данные собственного исследования (соавторы Р.И. Сидор, Л.В. Климчук, Н.Н. Храновская), посвященного изучению влияния омнопона (агониста опиатных рецепторов) и налбуфина (агониста-антагониста опиатных рецепторов) на некоторые показатели иммунитета при обезболивании в онкохирургии. В рамках исследования одной группе больных вводили омнопон в дозе 20 мг за 12 ч до операции, непосредственно перед хирургическим вмешательством и периоперационно. Другой группе больных вводили налбуфин в дозе 10 мг за 24 ч до операции, перед операцией и периоперационно. Соответственно, оценка маркеров, характеризующих состояние иммунной системы, проводилась 4 раза: за 24 ч до хирургического вмешательства, непосредственно перед ним, по его завершении, а также на 3-и сутки послеоперационного периода. Оценивались СD3 (Т-лимфоциты), СD4 (Т-хелперы), СD8 (цитотоксическая активность лимфоцитов), CD16 (NK-клетки), а также внутриклеточное содержание IFN-γ в Т-лимфоцитах. В данном исследовании были показаны преимущества налбуфина, применение которого снижает супрессивное воздействие на иммунную систему, о чем свидетельствуют уровни соответствующих маркеров.

Существует целый ряд серьезных предпосылок для применения в обезболивании онкологических больных НПВП за счет их подавляющего воздействия на синтез простагландинов. Ткани опухолей человека содержат высокие концентрации простагландинов, играющих значимую роль в контроле неопластической и нормальной клеточной пролиферации (Hernandez G., 2001).

Показано, что ЦОГ-2 могут вовлекаться в канцерогенез и способствовать прогрессии опухоли (Taketo M., 1998). Также известно, что простагландин Е2 поддерживает рост опухоли за счет стимуляции ангиогенеза, действуя как индуктор целого ряда факторов, участвующих в росте сосудов, в том числе VEGF. Кроме того, простагландин E2 индуцирует аккумуляцию миелоидпроизводных супрессорных клеток, которые известны в зарубежных источниках под аббревиатурой MDSC. Эти клетки обнаружены у многих онкологических больных и являются сильными ингибиторами Т-клеточной активации, которая вызывает глобальную и глубокую иммуносупрессию. Аккумуляция этих клеток облегчает злокачественную трансформацию и прогрессию опухоли. Простагландин Е2 может также стимулировать их активность в связи с наличием у MDSC соответствующих рецепторов. В исследовании Р. Sinha и соавт. (2007) показано, что применение ингибиторов ЦОГ-2, подавляющих синтез простагландина Е2, не только снижает концентрацию MDSC, но и задерживает рост опухоли.

Исследования in vitro показали, что гиперэкспрессия ЦОГ-2 снижает скорость апоптоза, увеличивает инвазивность злокачественной опухоли и способствует ангиогенезу (Liu X. H., 1998). Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, которые ингибируют синтез ЦОГ-1 и ЦОГ-2, могут снижать риск развития опухолей желудочно-кишечного тракта (Gupta R., 1998; Giovannucci E., 1995). Индукция апоптоза может отчасти объяснить ингибиторный эффект НПВП на рост опухоли толстого кишечника. Более того, результаты некоторых исследований позволяют предположить, что НПВП способны снижать канцерогенез и посредством других механизмов.

Анализ данных ряда эпидемиологических исследований позволил сделать вывод, что НПВП, ингибирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, могут обладать протекторным воздействием в отношении опухолей желудочно-кишечного тракта.

На базе научно-исследовательского отделения анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака проводилось исследование, посвященное сравнению влияния омнопона и декскетопрофена на показатели иммунной системы у больных, оперированных по поводу рака почки (резекция почки, нефрэктомия). Исследовались маркеры CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), (цитотоксическая активность лимфоцитов), CD56+/CD16- (NK-клетки), CD20 (В-лимфоциты), внутриклеточное содержание IFN-γ в Т-лимфоцитах, а также индекс пролиферативной активности лейкоцитов. Уровень маркеров оценивался за 24 ч до хирургического вмешательства, непосредственно перед ним, по его завершении, а также на 3-и сутки послеоперационного периода. Согласно полученным результатам под воздействием декскетопрофена отмечалось достоверное увеличение секреции IFN-ү и наименьшее снижение функциональной активности NK-клеток, не наблюдалось уменьшения концентрации NK-клеток в периферической крови. Кроме того. в этом исследовании декскетопрофен не оказывал выраженного депрессивного эффекта на процессы апоптоза и стимулировал пролиферацию лейкоцитов.

Показано существенное преимущество декскетопрофена перед другими НПВП в отношении снижения уровня простагландина Е2 как накануне операции, так и в послеоперационном периоде. В частности, под руководством докладчика было проведено слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 111 больных, посвященное сравнению эффективности декскетопрофена и кеторолака в рамках предупреждающей аналгезии. Участники были распределены на 3 группы, каждой из которых был назначен соответствующий режим терапии: декскетопрофен (25 мг за 24 ч до операции 2 раза), кеторолак (10 мг за 24 ч до операции 2 раза) либо плацебо. В послеоперационном периоде больным назначали омнопон, кеторолак (30 мг/3 раза), декскетопрофен (50 мг/3 раза). При оценке влияния на воспалительную реакцию оценивалась концентрация простагландина Е2 в ликворе до операции, а также в плазме до начала хирургического вмешательства и через 24 ч после операции. Проводился мониторинг болевого синдрома по шкале ВАШ, а также оценивалась потребность в дополнительном обезболивании (омнопон).

В исследовании украинских ученых показана способность декскетопрофена существенно, по сравнению с другими НПВП, снижать содержание простагландина Е2 и в ликворе, и в плазме крови. Кроме того, в группе больных, получавших декскетопрофен, отмечено снижение дозы опиоидного аналгетика на 60%, сокращение продолжительности послеоперационной боли на 1 сутки.

Полученные результаты не противоречат данным зарубежных исследований, свидетельствующих о потенциальной противоопухолевой активности НПВП, а также демонстрируют различия между воздействием различных препаратов в рамках одной фармакологической группы (НПВП).

Подводя итоги выступления, И.И. Лесной подчеркнул, что опиоидные аналгетики вызывают иммуносупрессию, стимулируют ангиогенез опухоли, увеличивают частоту рецидивирования и могут ухудшать результаты хирургического лечения онкологических больных. В то же время НПВП способны снижать вероятность прогрессирования заболевания и улучшать отдаленные результаты терапии онкохирургических больных. В настоящее время наиболее рациональной тактикой предупреждения иммуносупрессии у хирургических больных остается уменьшение операционной травмы и адекватная послеоперационная аналгезия, предполагающая минимальное использование опиоидных аналгетиков. Мультимодальный подход к обезболиванию подразумевает сочетанное применение препаратов разных групп (НПВП, опиоидных аналгетиков, парацетамола и др.) в более низких дозах. Совместное использование лекарственных средств, относящихся к разным группам, позволяет одновременно воздействовать на разные звенья передачи болевого импульса, тем самым уменьшая нагрузку на иммунитет и вероятность хронизации боли.

По словам докладчика, для снижения иммуносупрессии, вызванной опиоидными аналгетиками, в онкохирургической практике обязательно их сочетание с НПВП. Предупреждающую аналгезию с НПВП (Дексалгин) в онкохирургии необходимо начинать на этапе премедикации вечером перед операцией и продолжать в послеоперационном периоде в составе мультимодальной аналгезии. Чистые опиоидные агонисты (морфин, омнопон) предпочтительно заменять агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов (налбуфин) под контролем боли по шкале ВАШ.

Подготовила **Катерина Котенко**



6

3 MICT

ОНКОЛОГІЯ
Новости 37-го ежегодного симпозиума по раку грудной железы (SABCS 2014)
Воздействие аналгетиков на опухолевый рост Перспективы НПВП 6
Всесвітній день боротьби проти раку – 2015
Новые таргетные препараты в современных схемах лечения рака грудной железы Совет экспертов А.В. Григорук, Н.Ф. Аникусько, А.А. Ковалев и др
Ожидаемое изменение структуры смертности от рака в Европе
Проблема трижды негативного рака грудной железы: возможные варианты решения
Онкодайджест
Авастин [®] плюс Кселода [®] : новые возможности лечения метастатического колоректального рака у пожилых пациентов
Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы кожи и ее значение для разработки индивидуальных подходов к лечению К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов
Нейропатическая боль в онкологии: с чем мы имеем дело? Как обеспечить контроль? E. Esin, S.Yalcin 27
Растительный экстракт в онкологической практике Масло облепихи в терапии повреждений, вызванных лучевой терапией
Вниманию специалистов
Сбалансированная аналгезия в онкологии Роль парекоксиба Ю.Ю. Кобеляцкий
Влияет ли выбор системы классификации на выживаемость больных раком желудка? В.Г. Дубинина
СОЦІАЛЬНА ІНІЦІАТИВА
Образ жизни во время лечения рака: вопросы и ответы
ОНКОХІРУРГІЯ
Хірургічне лікування пухлин загальної жовчної протоки В.М. Копчак, О.В. Дувалко, І.В. Хомяк та ін
Современные технологии в лечении случая колоректального рака, осложненного частичной кишечной непроходимостью, абсцессом правой доли печени и ранним послеоперационным илеусом А.М. Тищенко, Е.В. Мушенко, И.В. Сариан и др
ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ
Всемирный день борьбы против рака: взгляд онкогематолога И.А. Крячок
цитологія
Актуальные вопросы цитологической диагностики в Украине И.Б. Щепотин, В.Ф. Чехун, Д.Ф. Глузман и др
ОНКОУРОЛОГІЯ
Современные стандарты диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы Ю.В. Витрук
Раціоналізація терапії нирковоклітинної карциноми 32-33
Е.О. Стаховський





AHOHC

Ю.А. Гриневич, Л.Г. Югринова Маркеры опухолевого роста

Гриневич Ю.А. Маркеры опухолевого роста / Ю.А. Гриневич, Л.Г. Югринова. — 2-е изд. — К.: Здоров'я, 2015. — 199 с.: табл., ил. — Библиогр.: с. 191-199.

В монографии приведена характеристика различных онкомаркеров, выявляемых при солидных злокачественных новообразованиях. Обоснована целесообразность их использования в клинической онкологии для получения дополнительной информации при диагностике и дифференциальной диагностике опухолей, а также для оценки эффективности основных методов лечения онкологических больных.

Представлены наиболее информативные комбинации опухолевых маркеров, используемых для доклинической диагностики рецидивов и метастазов опухолей различных локализаций. Подробно описаны иммуноферментные методы определения онкомаркеров.



В издании рассматриваются вопросы клинико-лабораторного скрининга и мониторинга опухолей различных органов, а также место и роль онкомаркеров в первичной и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований. Одна из важных задач, решаемая благодаря определению онкомаркеров при использовании в комбинации с другими диагностическими методами, — это осуществление ранней дифференциальной диагностики опухоли.

Издание предназначено для врачей-онкологов, семейных врачей, врачей-лаборантов.

Тел. для справок: **095 60 00 614, 044 257 12 86.**

лютого в Україні та у всьому світі відзначається Всесвітній **т** день боротьби проти раку, який впроваджено за ініціативою Міжнародного союзу з боротьби з онкологічними захворюваннями (UICC) у 2008 році для підтримки цілей Всесвітньої декларації по боротьбі з раком (World Cancer Declaration). Щороку в цей день проводяться заходи, присвячені проблемам, пов'язаним з онкологічними захворюваннями. Мета Всесвітнього дня боротьби проти раку - підвищити обізнаність населення щодо онкологічних захворювань, заохотити до їх профілактики та ранньої діагностики, привернути увагу до необхідності своєчасного початку лікування раку, який є однією з найбільших загроз здоров'ю людей на планеті, і тим самим запобігти мільйонам смертей.

У 2015 році Всесвітній день боротьби проти раку проходить під гаслом «Одні з нас» (Not Beyond Us). Відмінності між людьми з різних країн, а також представниками різних соціальних верств поглиблюються, водночас змінюється доступ до профілактики, лікування та паліативної допомоги. Застосування практичних стратегій та глобальна прихильність є тими чинниками, які здатні сприяти впровадженню комплексних національних планів щодо боротьби з онкологічними захворюваннями, відкрити нові можливості впливу на глобальний тягар раку і зменшити його. Основним завданням кампанії цього року є дослідження способів реалізації наявних знань у сфері профілактики, раннього виявлення, лікування та догляду.

Міжнародна інформаційна кампанія, приурочена до Всесвітнього дня боротьби з раком, цього року побудована навколо чотирьох напрямів роботи (рис. 1):

- вибір здорового способу життя;
- забезпечення ранньої діагностики онкологічних захворювань;
- забезпечення загальної доступності терапії:
- покращення якості життя.

Захворюваність на рак у всьому світі має стабільну тенденцію до зростання. Щороку 8,2 млн осіб помирають від онкологічних захворювань, із них 4 млн — у віці від 30 до 69 років. За даними Національного канцер-реєстру в Україні станом на 01.01.2014 року було зареєстровано 173 тис. нових випадків раку, а також понад 87 тис. летальних наслідків. Найбільший показник смертності від онкологічної патології серед чоловіків реєструють на тлі раку такої локалізації (у порядку зменшення): рак легені, колоректальний рак, шлунок, передміхурова залоза, підшлункова залоза. Найбільші показники смертності серед жінок відповідно спостерігаються у хворих на рак грудної залози, колоректальний рак, рак шлунку, яєчника, легені. Проте в деяких країнах, які розвиваються, рак шийки матки є найпоширенішою локалізацією у жіночій популяції.

Щороку 4 лютого в різних містах України організовуються прес-конференції, тематичні зустрічі з лікарями-онкологами, навчальні семінари, які дозволяють підвищити інформованість населення нашої країни і зруйнувати стереотип про те, що рак – невиліковна хвороба, яку можна прирівняти до смертного вироку. Злоякісні новоутворення поряд з кардіоваскулярною патологією визначають загальний рівень здоров'я української нації. В Україні щороку реєструють майже 170 тис. нових випадків онкологічних захворювань, 85 тис. пацієнтів помирають від них. Згідно з даними Національного канцер-реєстру питома вага раку як причини смерті осіб працездатного віку становить 14% у чоловіків і 29% — у жінок. Спостерігається тенденція до зростання онкологічної захворюваності серед осіб молодого віку. Щороку в Україні реєструють понад 1100 нових випадків онкологічної патології у дітей. У структурі онкологічної захворюваності у пацієнтів дитячого віку (0-17 років) перше місце посідають лейкози (28,1%), друге — злоякісні новоутворення головного мозку (15,4%), третє — лімфоми (13,8%), четверте - пухлини сечовивідної системи (7,6%) і п'яте – злоякісні новоутворення суглобів і кісток (5,9%). Згідно з прогнозами до 2020 року рівень захворюваності на злоякісні новоутворення може збільшитися до 370 випадків на 100 тис. населення.

Всесвітній день

Ключові напрями роботи у 2015 році



Вибір на користь здорового способу життя

Зниження соціальних та екологічних ризиків розвитку раку та розширення прав і можливостей людей здійснювати здоровий вибір – це ключові компоненти у досягненні глобальної мети скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25% до 2025 року в рамках Всесвітньої Декларації по боротьбі з раком.



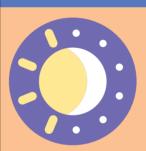
Забезпечення раннього виявлення

Цілеспрямована робота над збільшенням доступності програм ранньої діагностики раку в різних країнах світу може суттєво зменшити тягар захворювання



Доступна терапія для всіх

Всі люди мають право на доступ до якісного та ефективного лікування раку на рівних умовах, незалежно від економічних складнощів та географічного положення і пов'язаних з ними особливостей



Покращення якості життя

Розуміння специфіки впливу онкологічних захворювань на емоційний, психічний та фізичний стан пацієнта і його найближчого оточення та впровадження відповідних заходів. спрямованих на їх покращення, покликані максимізувати якість

життя хворих, їх родини та осіб, що здійснюють догляд.

Міністерство охорони здоров'я України повідомляє

В Україні медична допомога онкологічним хворим надається відповідно до Закону України від 23 грудня 2009 року № 1794-VI «Про затвердження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року». Незважаючи на обмежений державний бюджет, держава шорічно збільшує рівень видатків для боротьби з онкологічними захворюваннями. Так, у 2012 році сума видатків за загальнодержавною програмою з боротьби з онкологічними захворюваннями становила понад 230 млн грн, у 2013 році — понад 294 млн грн, у 2014 році — понад 277 млн грн, на 2015 рік заплановано виділити понад 300 млн грн.

У 2014 році за Бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» здійснено закупівлю хіміотерапевтичних препаратів, радіофармпрепаратів та препаратів супроводу для лікування онкологічних хворих на загальну суму 27/ 063,6 тис. грн. із них для лікування онкологічних хворих — 173 759,12 тис. грн, для лікування онкогематологічних хворих — 43 439,79 тис. грн, для лікування хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз — 59 864.7 тис. грн.

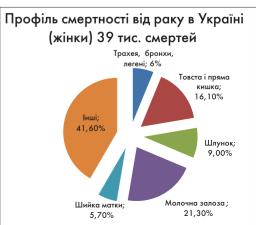
- 3 метою поліпшення онкологічної допомоги населенню України у 2015 році заплановано продовжити роботу з таких напрямів:
- виконання Закону України від 23 грудня 2009 року № 1794-VI «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» та аналогічних регіональних програм;
 - активне проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення;
- підвищення онкологічної настороженості лікарів загальної лікувальної мережі шляхом проведення науково-практичних конференцій з актуальних проблем онко-
- дотримання затверджених стандартів діагностики і лікування онкологічних хворих, підвищення контролю за цим розділом роботи:
 - розробка і впровадження нових методів лікування онкологічних захворювань.

У рамках Всеукраїнського дня боротьби з раком компанія «Samsung Electronics Україна» та Міністерство охорони здоров'я України публічно підбили підсумки соціальної ініціативи «Samsung. Надія для дітей».

Офіційним стартом проекту стало підписання 24 вересня 2014 року Меморандуму про взаєморозуміння між компанією «Samsung Electronics Україна» та МОЗ України. Згідно з підписаною угодою, в рамках проекту проведено низку заходів, а саме круглі столи та зустрічі експертів. У підсумку було створено тематичний сайт та інформаціинии гід із вичерпною інформацією про своєчасну діагностику раку.

У 2014 році до проекту приєдналися понад 129 тис українців, що дозволило зібрати 1 млн 50 тис грн. Зібрані кошти компанія «Samsung Electronics Україна» перерахувала благодійній організації «Фонд Кличків» для придбання двох мобільних УЗД-сканерів, які 4 лютого були передані дитячим онкологічним відділенням обласних лікарень Кіровограда та Чернівців. Коментуючи результати проекту, заступник Міністра охорони здоров'я України Альона Терещенко зазначила, що це яскравий приклад державно-приватного партнерства, яке є одним із головних пріоритетів у реформуванні медичної галузі.





За даними прес-служби МОЗ України

боротьби проти раку-2015



Соціальні ініціативи в онкології

ороку на початку лютого представники соціально відповідального бізнесу підбивають підсумки благодійної діяльності, проведеної впродовж року, та звітують про результати своєї роботи перед суспільством Підбиття підсумків та започаткування нових звершень приурочені до Всесвітнього дня боротьби проти раку, що спрямований на об'єднання зусиль у подоланні однієї з найсерйозніших медико-соціальних проблем сучасності.

Активність та відповідальність

Фармацевтична компанія Санофі, один із глобальних лідерів у лікуванні онкологічних захворювань, виходить за межі забезпечення пацієнтів якісними та інноваційними препаратами. В Україні, як і в решті країн світу, компанія постійно втілює низку заходів, що спрямовані на надання допомоги дорослим і дітям у щоденній боротьбі з хворобою, а також підтримує ініціативи, які мають на меті покращення ранньої діагностики, належного лікування і підвищення якості життя людей з онкологічною патологією.

Серед наймасштабніших заходів, реалізованих компанією, слід виокремити такі:

- Меморандум про взаєморозуміння з Міністерством охорони здоров'я, підписаний у 2011 р., що забезпечує постійну підтримку держави у реформуванні сфери охорони здоров'я, покращенні ранньої діагностики і лікування раку грудної залози (РГЗ) в Україні шляхом інформування населення і пацієнтів, організації обміну досвідом для лікарів та професіоналів галузі;
- Меморандум про взаєморозуміння з Національною дитячою спеціалізованою клінічною лікарнею «ОХМАТДИТ», підписаний у 2013 р., який передбачає підтримку дітей під час лікування у відділенні онкогематології шляхом соціальної реабілітації, психологічної допомоги, сприяння в організації арт-терапії. Крім того, компанія підтримує освітні програми для підвищення професійного рівня українських спеціалістів у галузі дитячої онкогематології та трансплантації кісткового мозку;
- Скринінгова кампанія ранньої діагностики раку грудної залози «Онко-Дозор», що регулярно проводиться в різних регіонах України

і надає можливість усім бажаючим пройти обстеження, отримати консультацію фахівців, а також дізнатися більше про профілактику, сучасну діагностику та лікування РГЗ в Україні:

- «Подбай про них!» інформаційно-профілактичний проект, завдяки якому тисячі жінок пройшли обстеження на наявність РГЗ та отримали безкоштовні консультації лікарів та фахівців з Національного інсти-
- «Крок назустріч» програма підтримки пацієнтів з РГЗ, яка охопила понад 100 хворих: витрати на кожен другий курс лікування для них покриваються компанією Санофі:
- Інформаційні матеріали: «Щоденник пацієнта» та «Якщо у близької вам людини виявили рак», видані за сприяння Санофі, допомагають пацієнтам та їх близьким адекватно реагувати на захворювання та полегшують контроль лікування;
- У рамках ініціативи «Разом ми можемо дати більше!» співробітники Санофі в Україні постійно підтримують дітей, які перебувають на лікуванні в онкогематологічних відділеннях, подарунками та матеріалами для творчості.

Санофі в Україні не зупиняється на досягнутому, адже пацієнти з онкологічними захворюваннями й надалі гостро потребують підтримки. У планах компанії – розши-

рення існуючих та започаткування нових ініціатив, здатних змінити життя пацієнтів на краще, подарувати їм надію на оду- SANOFI жання.



ЗАГАЛЬНА СТАТИСТИКА НАЙБІЛЬШ РОЗПОВСЮДЖЕНІ ВИДИ РАКУ В УКРАЇНІ СМЕРТНІСТЬ ВІД РАКУ РАК МОЛОЧНОЇ **ЗАЛОЗИ** ПРОФІЛАКТИКА 50 posis Попереджують Фактори ризику 4 pasv яких можна запобігти: 6 дітей Здорове харчува (мало тваринних жирів продуктів США Україна Регулярна фізична Зловживання алкоголем зий спосіб жит не довкілля SANOFI 🗳

Покращення доступу до лікування

Фармацевтична компанія ГлаксоСмітКляйн (ГСК) разом з іншими компаніями та громадськими організаціями вкотре підтримала ініціативу Міжнародного союзу з боротьби з онкологічними захворюваннями (UICC) та взяла участь в інформаційних подіях, присвячених Всесвітньому дню боротьби проти раку.

Як і в низці інших країн Східної Європи, в Україні зареєстровано високий рівень захворюваності на рак шийки матки (РШМ), який викликають онкогенні типи вірусу папіломи людини (HPV). В Україні РШМ посідає четверте місце за поширеністю серед онкологічних захворювань у жіночого населення і друге — серед жінок віком від 15 до 44 років. Основним засобом профілактики РШМ ϵ вакцинація проти онкогенних типів HPV. У більшості розвинених країн вакцинацію проти HPV включено до календарів вакцинопрофілактики для дівчат-підлітків віком 10-14 років; особи старшого віку можуть робити щеплення за власним бажанням. Завдяки високій обізнаності щодо профілактичних заходів у сумі показники захворюваності у країнах Південної, Північної та Західної Європи в 1,5 раза нижчі, ніж показники країн Центрально-Східної Європи.

Компанія ГСК докладає всіх зусиль не тільки для підвишення поінформованості населення про необхідність вакцинації проти РШМ, а й для розробки ефективних імунобіологічних препаратів. У 2007 р. компанією представлено вакцину для профілактики РШМ, до складу якої входить ад'ювантна система AS04, що забезпечує тривалий і стійкий імунний захист проти захворювання. Вакцину схвалено для застосування у клінічній практиці в більшості країн, а 40 із них включили HPV-вакцинацію до національних програм вакцинації.

ГСК продовжує працювати над покращенням якості життя онкологічних хворих, постачаючи в Україну інноваційні лікарські засоби, здатні полегшити перебіг захворювання і зменшити ризик кісткових ускладнень. У листопаді 2014 р. компанія ГСК представила на українському ринку новий інноваційний біологічний продукт деносумаб, рекомендований для профілактики кісткових ускладнень у пацієнтів із метастазами солідних пухлин кісток. Під час досліджень на тлі застосування препарату продемонстровано достовірне зниження відносного ризику кісткових подій на 17%, подовження медіани до появи першої кісткової події на 8,2 міс, уповільнення розвитку больового синдрому на 2 міс порівняно із золедроновою кислотою.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями відчувають велике фінансове навантаження, що створює додатковий бар'єр у доступності лікування. Тому компанія ГСК в Україні продовжує надавати підтримку в межах соціальної програми «Оранж Кард». Вона забезпечує можливість придбати за зниженою ціною інноваційні й ефективні препарати компанії в аптеках, які беруть участь у програмі, а її дія також поширюється на деякі лікарські засоби для терапії онкологічної патології.

«Люди з онкологічними захворюваннями особливо потребують доступу до адекватної терапії» — прокоментував Олександр Марков, Регіональний медичний директор ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна, Молдова, Білорусь, Кавказ. – Саме тому соціальна програма «Оранж Кард» реалізується в багатьох країнах світу, зокрема в Україні. У складних умовах сьогодення ми продовжимо дотримуватися місії нашої компанії – покращення якості життя шляхом підтримки пацієнтів у боротьбі з хронічними й тяжкими захворюваннями».

Програма підвищення доступності медикаментів «Оранж кард» організована компанією ГлаксоСмітКляйн у 2001 році. У 2003 році соціальній програмі компанії ГлаксоСмітКляйн «Оранж кард» присуджено премію «Корпоративна соціальна відповідальність у США». В Україні соціальна програма «Оранж Кард» реалізується з 2004 року. Право участі в програмі має будьякий громадянин України, який відповідає критеріям включення до неї. Передумовою до її створення та поширення ϵ те, що кожна людина, яка має хронічне захворювання, потребує доступу до адекватного лікування.

Подробиці про програму «Оранж Кард» можна дізнатися на сайті http://www.orangecard.com.ua

Продовження на стор. 10.

Всесвітній день боротьби проти раку-2015

Продовження. Початок на стор. 8.

Заоровий спосіб життя: реальні можливості для попередження розвитку раку

Найбільш поширеним окремим фактором, що може спричинити розвиток онкологічного захворювання, є куріння: з ним пов'язані близько 22% випадків онкологічної смертності загалом та 71% випадків смерті від раку легені.



Головний онколог м. Києва, кандидат медичних наук Дмитро Осинський прокоментував цю проблему таким чином:

– Куріння є причиною розвитку раку легені у 85-

90% випадків. Курці хворіють на цю патологію у 30 разів частіше, ніж некурці. Куріння сигар або люльки подвоює ризик розвитку раку легені. Крім того, при пасивному курінні ризик захворіти на рак легені зростає в 1,5 раза. Активні курці хворіють на рак легені у 20 разів частіше, ніж пасивні. Серед осіб, які курять більше 2 пачок сигарет на день, від раку легені помирає кожен сьомий. На тлі 10-річного стажу куріння смертність помітно зростає. Проте після відмови від тютюнопаління ризик раку легені постійно зменшується, і через 15 років він наближається до показника для некурців, якщо людина палила менше 20 років. Крім того, у жінок, які курять у віковий період 15-35 років, ризик розвитку раку грудної залози на 34% перевищує такий у жінок-некурців.



Головний лікар Київського міського центру здоров'я Отто Стойка зауважує:

 Важливі дані отримано під час дослідження впливу припинення куріння на смертність від раку легенів

серед курців-чоловіків у Великій Британії. Так, спостереження, що тривало 50 років (з 1950 по 2000 р.), показало, що у разі припинення куріння у віці до 35 років ризик розвитку пов'язаного з ним раку легенів зменшується на 90%. А кумулятивний ризик смерті від раку легені у людини віком 75 років, яка кинула палити, зменшується пропорційно до віку припинення куріння. Так, якщо людина відмовиться від куріння у 60 років, ризик смерті буде вищим на 10% порівняно з некурцем, у 50 років — відповідно на 6%. у 40 років — на 3%, а у 30 років — тільки на 2%. Ці дані наочно демонструють фахівцям та пацієнтам переваги припинення куріння, особливо у молодому віці».

У 2013 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ухвалила План дій щодо боротьби з неінфекційними захворюваннями на 2013-2030 рр., який спрямований на зниження на 25% частоти випадків передчасної смерті від раку, серцево-судинних захворювань, діабету і хронічних респіраторних захворювань. Один із пріоритетів цього плану дій – зменшення споживання тютюнових виробів на 30%.

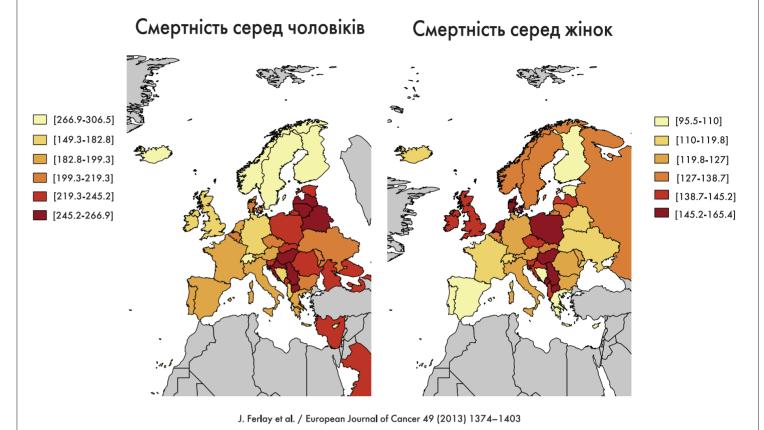


Керівник відділу боротьби з неінфекційними захворюваннями Бюро ВООЗ в Україні Наталія Король зазначила:

Наразі в нашій країні офіційно не затверджено

Українського національного плану дій щодо боротьби з хворобами неінфекційного

Стандартизовані за віком показники смертності від усіх видів злоякісних новоутворень, за виключенням раку шкіри, в країнах Європи на 2012 р.



походження, який було розроблено найкращими українськими фахівцями за підтримки МОЗ України та експертної допомоги бюро ВООЗ в Україні. Згідно з результатами зустрічі, яка відбулася в МОЗ України, вже в березні цього року документ готують до офіційного затвердження. До нього включено національну стратегію розбудови первинної ланки з метою ранньої діагностики онкологічних захворювань, моніторингу груп ризику та застосування новітніх підходів лікування раку, що дозволить у багатьох випадках подолати це страшне захворювання, надати хворому можливість не тільки перемогти цю смертельну загрозу, а й продовжувати повноцінне життя.

Завдяки наполегливій позиції громадськості й послідовним законодавчим і податковим заходам було досягнуто зменшення поширеності щоденного куріння серед українців у 2014 році порівняно із 2013 роком: на 3 в.п. (з 45 до 42%) серед чоловіків та на 2 в.п. (з 11 до 9%) серед жінок (за даними дослідження Київського міжнародного інституту соціо-

П'ята частина всіх онкологічних захворювань розвивається в результаті хронічної інфекції: наприклад, відомою є роль різних штамів вірусу папіломи людини (HPV) в розвитку раку шийки матки, а вірусів гепатиту B i C - в розвиткураку печінки.

Фахівці ВООЗ стверджують, що близько 30% випадків смерті від онкологічних захворювань можна попередити, переважно завдяки відмові від куріння та дотриманню здорового способу життя. У країнах, що розвиваються, важливим заходом, спрямованим на зниження захворюваності, вважається вакцинація проти вірусів гепатиту В та папіломи лю-

Підготувала Катерина Котенко



Довідка

від Національного інституту раку



У 2014 р. медичну допомогу в клініці Національного інституту раку (НІР) отримав 16 441 хворий. У 2008 р. НІР перейшов до підпорядкування Міністерства охорони здоров'я України та змінив концепцію своєї діяльності. Порівняно з 2008 р., кількість госпіталізацій зросла на 46,0%, в тому числі дітей — на 71%, за рахунок інтенсифікації використання ліжкового фонду, а саме зменшення тривалості перебування хворого на ліжковому режимі до операції у 2 рази, після операції — на 30,0%. Питома вага хворих на злоякісні новоутворення в структурі госпіталізованих у 2014 р. становила 92,3%. У 2014 р. показники загальнолікарняної та післяопераційної летальності не перевищували 0,3-0,2%. Частота післяопераційних ускладнені зменшилась у 2,2 раза та у 1,5 раза скоротилася кількість померлих

Спеціальне лікування згідно із затвердженими стандартами отримали 94,2% хворих на злоякісні новоутворення. Кількість операцій в клініці за період 2008-2014 рр. зросла на 33,0%, перевищивши 5700 на рік. Серед операцій переважають хірургічні втручання на органах травлення та черевної порожнини (18,5%), жіночих статевих органах

(16,2%), операції на грудній залозі (16,3%); широко застосовуються органозберігаючі операції.

4 лютого 2010 р. у Міжнародний день боротьби з раком **HIP** презентовано відкритий для підписання Меморандум про співпрацю щодо подолання раку (http://www.unci.org.ua/memorand.html). Метою меморандуму є об'єднання зусиль для інформаційнопросвітницької роботи щодо запобігання, профілактики раку в Україні та формування здорового способу життя нації. Меморандум підтримано представниками ЗМІ, державних, громадських та благочинних організацій, асоціацій пацієнтів, духовенством, спортсменами, діячами культури.

10 лютого 2011 р. розширено Меморандум про співробітництво з метою залучення громалськості для вирішення проблем профілактики раку між Національним олімпійським

комітетом та НІР.

У 2013 р. на базі Національного інституту раку створено Інформаційно-аналітичний центр онкологічної служби та сформовано єдиний інформаційний простір у галузі онкології. Також створена і функціонує «Школа для пацієнтів з онкологічними захворюваннями». Інформація розміщена на сайті http://www.medportal.tv.0

10 Тематичний номер • Лютий 2015 р.



В контексте Всемирного дня борьбы против рака мы решили акцентировать внимание на проблеме лимфом – самой распространенной группы лимфопролиферативных заболеваний. Пациенты с лимфомами не могут быть излечены хирургическим путем, им требуется длительная дорогостоящая

терапия. В то же время успешное лечение способно помочь таким больным вернуться к полноценной жизни. О научных исследованиях в этой области, социальных аспектах онкологической практики и многом другом нашему корреспонденту рассказала заместитель директора Национального института рака (НИР, г. Киев), заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок.

Какое значение имеет проведение Всемирного дня борьбы против рака?

- Ежегодно в этот день мы обсуждаем наиболее актуальные проблемы, которые связаны с онкологическими заболеваниями. В настоящее время в Украине состоят на учете около 1 млн пациентов со злокачественными новообразованиями. В структуре заболеваемости достаточно значимую долю занимает онкогематологическая патология. Еще в 2013 г. на учете состояли около 29 тыс. больных лимфомами, количество таких пациентов с каждым годом увеличивается. В целом тенденция к увеличению онкологической заболеваемости наблюдается во всех странах мира, и этот факт подчеркивает как чрезвычайную актуальность проблемы, так и значимость ее широкого обсуждения, поиска новых решений. Онкологические заболевания не могут быть темой, обсуждаемой только специалистами, здесь крайне велика роль общества. Всемирный день борьбы против рака — это дополнительная возможность привлечь внимание к этой проблеме не в локальном, а в глобальном масштабе, обеспечить проведение регулярных мероприятий, призванных как повысить качество онкологической помощи в целом, так и помочь конкретным пациентам.

НИР является ведущим профильным учреждением Украины. Какова на сегодняшний день общая стратегия деятельности института?

— НИР определяет основные направления противораковой борьбы, разрабатывает стратегию и тактику лечения конкретных онкологических заболеваний, участвует в подготовке законодательных актов, проводит большую работу по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации больных. Кроме того, НИР занимается разработкой методических документов в сфере профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний, участвует в создании и внедрении государственных программ, в том числе скрининга рака грудной железы и онкогинекологических заболеваний в Украине.

В настоящее время НИР располагает клиникой в 600 коек, начиная с 2012 г. здесь функционирует современный хирургический корпус. Специалисты НИР занимаются диагностикой и лечением рака практически всех локализаций (кроме опухолей центральной нервной системы и ЛОР-органов). Здесь создаются доктрины органосохраняющих и симультанных вмешательств (предполагающих одновременное проведение операций на нескольких органах), а также концепция разработки новых методов лечения в области онкологии. Институт принимает пациентов со всей Украины, особенно со сложными случаями, здесь выполняются уникальные операции, в том числе такие, опыт проведения которых в мире составляет единичные случаи.

В 2012 г. на базе НИР был запушен совместный с благотворительным фондом «Развитие Украины» проект, в рамках которого сотрудники НИР обеспечивают работу мобильной женской консультации, которая проводит скрининг злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. За период 2013-2014 гг. с ее помощью были обследованы 5743 женщины, выявлены 303 случая предопухолевых заболеваний тела и шейки матки, 58 — рака тела и шейки матки, 76 — опухолей яичников, 326 — доброкачественных и 90 злокачественных опухолей грудной железы. В конце 2014 г. мобильная женская консультация работала в зоне АТО.

В течение многих лет на базе НИР функционирует Национальный канцер-регистр Украины, который 2 года назад был признан на международном уровне: представленные в нем показатели Международным агентством по изучению рака ВОЗ включены в международное издание Cancer Incidence in 5 Continents. Volume X, что является признанием качества этих статистических ланных на международном уровне.

Среди научных достижений нашего института следует упомянуть разработку в области нанотехнологий, которая была удостоена Государственной премии Украины в области науки и техники (за работу «Прилади та засоби для діагностики та магнітної нанотерапії раку». — **Прим. ред.**). Еще одно важное инновационное направление исследований — дендритноклеточная

Всемирный день борьбы против рака: взгляд онкогематолога

вакцина, продемонстрировавшая хорошие клинические результаты, особенно у больных раком легкого.

Институт обладает лицензией на проведение курсов усовершенствования квалификации в области онкологии, принимает специалистов со всей Украины. В свою очередь, сотрудники НИР повышают квалификацию за рубежом, в том числе участвуя в международных тренингах, исследовательских программах. Значимое место в жизни института занимает международное сотрудничество: под эгидой НИР проводятся конференции и съезды с международным участием, многие из которых являются уже традиционными (например, конференция, посвященная диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, которая в этом году состоится уже в шестой раз). В данных форумах принимают участие зарубежные эксперты с мировым именем, которые делятся своими знаниями, способствуя дальнейшему развитию украинской науки и клинической практики.

Каковы нынешние возможности отделения химиотерапии

- Отделение химиотерапии гемобластозов рассчитано на 60 коек, принимаются пациенты со всей Украины. Особенность нашего отделения состоит в том, что оно прицельно занимается диагностикой и терапией больных лимфомами Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, такой акцент выбран в связи с тем, что в нашей практике лимфомы – наиболее распространенная группа заболеваний. Немаловажно, что большинство больных молодого возраста, а это означает, что такие пациенты, представляющие собой ценный трудовой потенциал нашей страны, при условии достижения хороших результатов лечения могут вернуться к нормальной жизни, родить детей и быть полноценными членами общества. Кроме того, лимфомы – крайне специфическая и обширная группа заболеваний (в настоящее время выделяют более 60 видов лимфом). Для назначения адекватной терапии очень важно установить точный диагноз, обеспечить быструю и, по возможности, раннюю диагностику, поскольку это обеспечивает более высокие шансы на достижение хороших результатов. Мы по праву гордимся высоким уровнем диагностики и лечения лимфом, который соответствует современным мировым стандартам и является результатом многолетних усилий и тесного международного сотрудничества. Конечно, сегодня мы сталкиваемся с острыми проблемами, связанными с ограниченным финансированием, и это отдельная широкая тема для разговора. В то же время высокий уровень работы отделения и развитие международного сотрудничества позволяют нам участвовать в научных исследованиях, в том числе международных протоколах, посвященных разработке новых подходов к диагностике и лечению лимфом. Участие клиники в разработке международных протоколов увеличивает возможности пациентов для доступа к современному лечению, а это немало-

В 2012 г. в Украине утверждены унифицированные клинические протоколы оказания медицинской помощи больным лимфомами, разработанные междисциплинарной группой, в которую вошли в том числе и сотрудники нашего отделения. В этих протоколах пошагово излагаются вопросы диагностики и лечения, начиная с первичного звена оказания медицинской помощи и заканчивая учреждениями, в которых оказывается высокоспециализированная помощь. Протоколы основаны на международных рекомендациях и опираются на мощную доказательную базу, призваны повысить онкологическую настороженность практикующих врачей всех специальностей.

Расскажите об основных направлениях научных исследований НИР, которые проводятся в сфере онкогематологии.

— В отделении мы разрабатываем несколько узких научных направлений, в частности, занимаемся ведением пациенток с лимфомами в период беременности. Это направление является чрезвычайно актуальным. Еще 10 лет тому назад при выявлении лимфомы у беременных обязательным требованием было прерывание беременности, на сегодняшний день концепция ведения таких больных изменилась. Мы рассматриваем каждый случай индивидуально, поскольку сейчас существуют возможности для лечения таких больных с сохранением беременности. У нас уже накоплен опыт успешного ведения таких пациенток и последующего рождения здоровых детей.

Кроме того, мы занимаемся вопросами сохранения фертильности у больных лимфомами. Сегодня в мире существует концепция, которой мы придерживаемся, состоящая в том, чтобы лечить пациента, а не заболевание. Мы понимаем, что больные молодого возраста после завершения лечения возвращаются в социум, создают семьи и хотят иметь детей. Сохранение фертильности у таких пациентов — важный аспект лечения и стимул к выздоровлению, и сегодня во многих случаях это становится возможным. Планируя лечение, мы исходно решаем вопрос о сохранении фертильности. Все пациенты, которым предполагается проведение химиотерапии, отрицательно влияющей на репродуктивную систему, вначале получают консультацию врача-репродуктолога. Существует несколько способов сохранения

фертильности. У женщин используются медикаментозное воздействие на организм с целью минимизировать активность репродуктивной системы и тем самым свести к минимуму повреждающее действие химиопрепаратов, либо криоконсервирование, соответственно, овариальной ткани, яйцеклеток, эмбриона, у мужчин — криоконсервирование спермы.

Одним из важных направлений наших исследований является усовершенствование сопровождающего лечения при проведении химиотерапии, которое позволяет минимизировать побочные эффекты и осложнения Качество жизни является неотъемлемой частью успешного лечения, мы заботимся о том, чтобы после завершения терапии пациент оставался полноценным членом общества. Как известно, химиотерапия обладает целым рядом побочных эффектов и осложнений – как острых (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, токсическое действие на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт и др.), так и отсроченных (кардиотоксичность, пульмотоксичность и др.). Используя современные подходы к сопровождающему лечению, мы стремимся обеспечить качество жизни пациентов во время лечения и по его завершении, разрабатываем подходы к профилактике отсроченных осложнений, осуществляем мониторинг больных после окончания терапии.

Два года назад на наиболее авторитетном профильном конгрессе в г. Лугано (Швейцария) украинские специалисты впервые представили результаты своих научных достижений. Надеемся, что наши разработки и в дальнейшем будут интересны международному мировому сообществу.

В последние годы было приложено много усилий, чтобы вывести диагностику лимфом в Украине на качественно новый уровень, обеспечить возможность получения экспертных мнений от зарубежных коллег. Пожалуйста, расскажите об этом подробнее.

 С 2011 г. НИР является членом Международной группы по изучению экстранодальных лимфом и членом Международной организации European Leukemia Net. В настоящее время мы сотрудничаем с крупными зарубежными научными центрами Германии, Великобритании, Италии, Франции, Швейцарии в разных аспектах научной деятельности, имеем возможность получения международной экспертизы в особенно сложных клинических и диагностических случаях. В этом контексте следует отметить, что с 2012 г. в Украине внедрена инновационная система программного обеспечения — платформа iPath, которая предоставляет специалистам (гематологам и патогистологам) свободный доступ к обширной базе данных, позволяет каждому пользователю в кратчайшие сроки получать консультативную помощь ведущих отечественных и зарубежных экспертов. Эта современная система телемедицины позволяет в онлайн-режиме получать профессиональную консультативную поллержку. За несколько лет работы система была расширена, пополнилась новыми экспертами. В условиях ограниченного финансирования платформа iPath является важным инструментом, не требуюшим особых материальных затрат и помогающим достичь мирового уровня диагностики лимфом в Украине.

Говоря о проблеме лимфом в контексте Всемирного дня борьбы против рака, на чем следует акцентировать внимание?

- Когда мы сталкиваемся с проблемой любого злокачественного новообразования, мы всегда говорим о ее многогранности. ведь ее решение требует объединения усилий самого пациента, членов его семьи, благотворительных организаций, всего нашего общества. В связи с этим мы тесно сотрудничаем с Всеукраинской общественной организацией «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями». Сотрудники этой общественной организации поддерживают пациентов и специалистов нашего института как методологически, разрабатывая программы психологической и социальной реабилитации пациентов нашего отделения. так и организовывая благотворительные выставки. концерты, акции, оказывая существенную помощь в приобретении дорогостоящих лекарственных препаратов. Это пример результативной кооперации, которая приносит большую пользу пациентам, мотивирует их к лечению и дополняет работу врачей. В последние годы благотворительные, общественные, волонтерские организации вносят большой вклад в развитие учреждений онкологического профиля, оказывают серьезную помощь в лечении больных, их реабилитации. НИР сотрудничает с благотворительными фондами «Запорука», «Краб», «Набат», «Развитие Украины», «Надеюсь и верю», общественными организациями «Амазонки», «Донна», волонтерами и др. В условиях ограниченного финансирования данных учреждений это часто становится спасением. Не случайно основная идея Всемирного дня борьбы против рака — объединение усилий общественности в борьбе со злокачественными новообразованиями.

Подготовила Катерина Котенко



Новые таргетные препараты в современных схемах лечения рака грудной железы

Совет экспертов

5 декабря 2014 года в г. Киеве состоялся совет экспертов, посвященный обсуждению места новых таргетных препаратов в современных схемах лечения рака грудной железы (РГЖ). В его рамках ведущие украинские специалисты обсудили современные возможности диагностики и терапии, которые появились в арсенале украинских врачей в 2014 г. Модератором Совета экспертов выступил главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкохирургия», заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смоланка.



Врач-патоморфолог клиники «Борис» Александр Викторович Григорук рассмотрел преимущества автоматизированного подхода в молекулярно-генетической диагностике РГЖ. Современные методы диагностики являются ключевыми при выборе таргетной терапии, и обеспечение высокого качества диагностики является первостепенной задачей. Статус онкогена HER2 оп-

ределяется у всех больных, для которых рассматривается вопрос о применении антагонистов этого рецептора, наиболее распространенной категорией пациенток являются женщины с РГЖ. В рутинной клинической практике используются два основных метода диагностики статуса онкогена HER2: иммуногистохимия (ИГХ) и различные виды гибридизации in situ (FISH, CISH, SISH, DualCISH). Преимуществами автоматизированного подхода в молекулярно-генетической гистологии является достоверная повторяемость результатов (92 против 88% для ручных методов), высвобождение времени персонала, исключение человеческого фактора и минимизация артефактов, влияющих на оценку результатов исследования. К преимуществам гибридизации in situ (ISH) по сравнению с иммуногистохимическим исследованием относятся более плотная корреляция с терапевтическим эффектом и проявлением заболевания (генная амплификация, определяемая ISH, клинически более значима, чем гиперэкспрессия белка, определяемая с помощью ИГХ). Кроме того, метод ISH менее требователен на преаналитическом этапе, чем ИГХ. Один из основных аргументов против расширенного использования ISH - несколько большая стоимость по сравнению с ИГХ – представляется абсолютно несостоятельным, если принять во внимание стоимость заведомо безрезультатного длительного лечения HER2-ингибиторами. Докладчик также рассказал об опыте использования и преимуществах метода DualCISH по сравнению с FISH, к которым относятся быстрота проведения, отсутствие флуоресцентного микроскопа, стойкость окрашивания препаратов, простота оценки любым патологом, сохранность и наглядность структуры ткани. Автоматизированное проведение DualCISH позволяет достичь 100% чувствительности и специфичности при определении статуса HER2. Немаловажно, что эффективность данного метода не особо зависит от качества парафинового блока.

У пациенток, у которых заболевание прогрессирует до метастатической стадии, должно быть проведено определение HER2-статуса метастатического очага, если есть возможность получить образец ткани. Особенно это касается больных, у которых ранее, при определении HER2-статуса первичной опухоли были получены отрицательные или сомнительные результаты и клинические проявления при рецидиве заболевания дают основания предполагать HER2-положительный РГЖ или трижды негативный РГЖ.

Об этапах становления анти-НЕR2 терапии рассказал заведующий хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникусько. По его словам, в сентябре 2014 года на конгрессе ESMO (г. Мадрид, Испания) был представлен окончательный анализ общей выживаемости исследования III фазы CLEOPATRA, в котором достигнут беспрецедентный показатель общей выживаемости у больных НЕR2-положительным метастатическим РГЖ, составивший 56,5 мес. В исследовании CLEOPATRA оценивались эффективность и безопасность пертузумаба в комбинации с трастузумабом



и доцетакселом по сравнению с трастузумабом и доцетакселом у пациенток с HER2-положительным метастатическим РГЖ. В это исследование были включены 808 женщин из 19 стран мира, ранее не получавших лечения. Доктор S.M. Swain, представляя результаты исследования, заявила, что комбинация трастузумаба с пертузумабом должна стать стандартом

первой линии терапии HER2-положительного метастатического РГЖ. Как отметил Н.Ф. Аникусько, появление таргетной терапии, направленной на блокаду HER2, стало одним из прорывов в онкологии, а этапы становления анти-HER2 терапии отражают стадии эволюции показаний к ее применению. Первый этап развития таргетной терапии HER2-положительного РГЖ предполагал применение трастузумаба при метастатическом заболевании. Было показано, что данный препарат безопасно комбинируется с химиотерапией, некоторые исследования продемонстрировали преимущества от продолжения лечения трастузумабом после прогрессирования на схемах первой линии, включавших трастузумаб. Далее была показана клиническая польза при применении трастузумаба в алъювантном режиме в комбинации с химиотерапией либо в монорежиме. В 2013 г. трастузумаб являлся единственным таргетным препаратом, разрешенным для применения в адъювантной терапии РГЖ. Следующим этапом эволюции таргетной терапии РГЖ стало применение трастузумаба в неоадъювантном режиме, что позволило достичь ответа (рСR) в 65,2% случаев. Быстрое достижение pCR при неоадъювантном лечении позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость. Это послужило основой для исследования возможностей двойной блокады рецептора эпидермального фактора роста (EGF). Результаты последних исследований позволяют говорить о том, что за этим подходом - будущее. Несмотря на достижения последних 15 лет, значительному числу пациенток все еще угрожает риск развития рецидива, что стимулирует поиск новых решений.



Обсуждая возможности двойной блокады HER2, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев отметил, что при стандартной терапии трастузумабом у 50% больных метастатическим HER2-положительным РГЖ наблюдается прогрессирова-

ние заболевания в течение первого года лечения. Это связано как с гетерогенностью HER2-положительных опухолей, так и с агрессивным течением заболевания.

Новая парадигма в терапии HER2-положительного РГЖ, предполагающая двойную блокаду рецептора EGF, призвана повысить эффективность лечения и основывается на том факте, что прогрессирование после приема таргетного препарата не всегда является признаком развития резистентности. Повышение эффективности терапии в данном случае связывают с одновременным воздействием на трансмембранный и внутриклеточный домены рецептора либо обеспечением подавления димеризации трансмембранного домена. С этой целью применяются препараты моноклональных антител либо моноклональное антитело в сочетании с ингибитором тирозинкиназ. Основанием для проведения

исследования CLEOPATRA послужили данные доклинических исследований и исследований II фазы, показавшие, что комбинация трастузумаба и пертузумаба эффективна, безопасна и обладает комплементарным механизмом действия. В исследовании CLEOPATRA vpoвень объективного ответа на терапию в группе двойной блокады составил 80,2%, в группе, получавшей комбинацию доцетаксела и плацебо, - 69,3%. Двойная блокада не сопровождалась повышением кардиотоксичности (фракция выброса левого желудочка не изменялась в обеих группах), большинство случаев клинически значимой кардиотоксичности были связаны с применением доцетаксела. В данном исследовании показано достоверное и клинически значимое улучшение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Продемонстрировано, что добавление пертузумаба к стандартной терапии улучшает показатель медианы общей выживаемости на 15,7 мес. Делая прогнозы в отношении эволюции таргетной терапии при HER2-положительном РГЖ, докладчик отметил, что в ближайшие несколько лет в качестве нового стандарта адъювантной терапии первой линии будет применяться двойная блокада (трастузумаб, пертузумаб, химиотерапия) либо комбинация пертузумаба с новым таргетным препаратом трастузумаб эмтансин (Кадсила®).



Заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент Львовского национального медицинского университета им. Даниила Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик обсудил с коллегами возможности трастузумаба эмтансина. По его словам, появление трастузумаба

эмтансина, представителя нового класса таргетных препаратов — конъюгатов моноклонального антитела и цитостатика — стало значимым этапом в эволюции таргетной терапии в целом и лечении РГЖ в частности. Трастузумаб эмтансин разработан как ингибитор сигнального пути HER2, который обеспечивает доставку химиотерапевтического средства эмтансина непосредственно в клетки опухоли.

Результаты международного исследования III фазы EMILIA показали, что трастузумаб эмтансин значительно увеличивает продолжительность жизни целевой категории пациентов. В этом исследовании участники с HER2-положительным нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим РГЖ, ранее получавшие лечение трастузумабом и таксаном, были рандомизированы в 2 группы. Пациентки получали трастузумаб эмтансин в режиме монотерапии либо комбинацию лапатиниба и капецитабина. Терапия трастузумаб эмтансином значительно улучшила выживаемость без прогрессирования, оцененную независимым комитетом (медиана выживаемости 9,6 против 6,4 мес в группе лапатиниб + капецитабин). Значимое преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Трастузумаб эмтансин значительно увеличивал медиану общей выживаемости (30.9 против 5.1 мес в группе лапатиниб + капецитабин). Кроме того, в группе трастузумаб эмтансина медиана продолжительности ответа была боль ше, чем в контрольной группе (12,6 против 6,5 мес соот-

Предварительная экспертная оценка свидетельствует о том, что хотя стандартное лечение метастатического HER2-положительного РГЖ должно включать трастузумаб, пертузумаб и доцетаксел (либо другой препарат из группы таксанов), конъюгат трастузумаб эмтансин может рассматриваться как перспективный препарат для применения в первой линии терапии у части пациентов. Перспективы его применения особенно велики у больных, имеющих противопоказания к применению химиотерапии в целом или таксанов в частности.

Во второй линии терапии трастузумаб эмтансин сегодня рассматривается как оптимальный препарат при

прогрессировании заболевания после применения трастузумаба. Данное лекарственное средство малотоксично и эффективно при метастазах в головной мозг.

В целом благодаря появлению эффективной таргетной терапии (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтансин) одна из наиболее агрессивных форм РГЖ стала хорошо контролируемым заболеванием. В результате применения современных схем терапии, включающих таргетные препараты, медиана выживаемости при метастатическом HER2-положительном РГЖ достигла показателя 5 лет.



Об опыте клинического применения пертузумаба рассказала старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева. Она отметила, что к настоящему времени не изучалась безопасность пертузумаба в составе антрациклин-содержа-

щих режимов терапии, а также использование данного препарата в комбинации с более чем 6 курсами химиотерапии при лечении раннего РГЖ. В остальном профиль безопасности препарата и спектр побочных эффектов достаточно хорошо изучены.

По результатам исследования CLEOPATRA, сочетание трастузумаба с пертузумабом имеет благоприятный профиль безопасности. Побочные реакции в большинстве случаев имеют легкую или среднюю степень выраженности и легко купируются без необходимости прерывания лечения. Наибольшего внимания при оценке переносимости терапии пертузумабом требует сердечно-сосудистая система.

Введение пертузумаба и трастузумаба должно быть приостановлено как минимум на 3 нед в следующих случаях: при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до уровня ниже 40%, либо в случае значений ФВ ЛЖ 40-45% при снижении более чем на 10% по сравнению со значениями, наблюдавшимися до лечения. Возобновить таргетную терапию можно в том случае, если ФВ ЛЖ восстановится до уровня более 45% или

40-45% при снижении на менее чем на 10% по сравнению с показателем до лечения. Если по данным повторной оценки через 3 нед ФВ ЛЖ не увеличится или произойдет дальнейшее снижение, лечение пертузумабом и трастузумабом следует отменить, если только польза от их применения в каждом конкретном случае не превосходит риск. В целом значительная часть побочных эффектов любых комбинаций таргетной терапии и цитостатиков обусловлена цитотоксическим компонентом печения

В состав Совета экспертов также вошли главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкология», профессор кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Валерий Евгеньевич Чешук; главный врач клиники «Инновация», заведующая отделением радиотерапии, врачонколог высшей категории Татьяна Владимировна Рослякова; онколог-химиотерапевт клиники «Борис» Татьяна Владимировна Дехтярь.

По результатам заседания Совет экспертов принял решение рекомендовать лечебно-диагностическим учреждениям, научно-исследовательским институтам III-IV уровней аккредитации, лечебным учреждениям Академии медицинских наук Украины и Национальной академии наук Украины следующее:

- Следовать принципу мультидисциплинарного подхода в ведении пациенток с РГЖ на этапах диагностики, лечения и наблюдения после завершения основного курса терапии; необходимости преемственности на каждом этапе лечебно-диагностического процесса.
- Обязательно проводить определение HER2-статуса у всех женщин, у которых диагностирован РГЖ, — на этапе первичной диагностики и при прогрессировании заболевания:
- всем пациенткам с впервые диагностированным РГЖ должно быть проведено определение рецепторного статуса опухоли (HER2-статуса, а также ER и PgR);
- у пациенток, у которых заболевание прогрессирует до метастатической стадии, должно быть проведено определение HER2-статуса метастатического очага, если есть возможность получить образец ткани. Особенно это касается пациенток, у которых ранее,

при определении HER2-статуса первичной опухоли, были получены отрицательные или сомнительные результаты и клинические проявления при рецидиве заболевания дают основания предполагать HER2-положительный РГЖ или трижды негативный РГЖ;

- в случае двусмысленного результата диагностики (HER2++) следует проводить FISH/CISH диагностику.
- В терапии HER2-положительного РГЖ следовать международным рекомендациям по анти-HER2 терапии, которые подразумевают применение таргетной терапии на каждой из стадий течения заболевания:
- Герцептин[®] в составе неоадъювантной, адъювантной терапии и терапии местнораспространенного или метастатического РГЖ;
- Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-положительным метастатическим РГЖ, которые ранее не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания. У предлеченных доцетакселом пациенток рассмотреть варианты комбинации трастузумаба и пертузумаба с химиопрепаратом согласно рекомендациям NCCN по РГЖ;
- Кадсила® монотерапия HER2-положительного неоперабельного местнораспространенного или метастатического РГЖ у взрослых пациенток, которые ранее получали лечение трастузумабом и таксаном в режиме монотерапии или в комбинации в связи с местнораспространенным или метастатическим РГЖ или в случае, если рецидив заболевания у пациенток возник в течение 6 месяцев после окончания адъювантной терапии.
- Информировать о новых препаратах для анти-HER2 терапии РГЖ:
- медицинскую общественность в рамках проведения семинаров, конференций и съездов;
- пациентов и их родственников специалистами во время консультаций и планирования лечения.
- Внести новые препараты для анти-HER2 терапии $P\Gamma X$ пертузумаб (Перьета®), трастузумаб эмтансин (Кадсила®) в Национальные клинические протоколы по диагностике и лечению $P\Gamma X$.

Подготовила **Катерина Котенко** Фото: **Антон Пройдак**



Ожидаемое изменение структуры смертности от рака в Европе

Согласно последним прогнозам, опубликованным в ведущем журнале Annals of Oncology, в 2015 году впервые в истории частота летальных исходов рака легкого превысит частоту смертности от рака грудной железы среди женского населения Европы.

Анализ данных, выполненный совместно итальянскими и швейцарскими исследователями, показывает, что фактическое количество летальных исходов всех онкологических заболеваний в странах Европейского Союза продолжит увеличиваться ввиду роста популяции и увеличения численности людей пожилого возраста. Однако частота летальных исходов в онкологии в целом будет продолжать снижаться, с некоторыми заметными исключениями: рак легкого у женщин и рак поджелудочной железы у обоих полов.

В женской популяции прогнозируемая, стандартизованная по возрасту частота летальных исходов рака легкого с 2009 года увеличится на 9% и составит 14,24 случая на 100 тыс. человек, тогда как прогнозируемый показатель смертности от рака грудной железы составит 14,22 случая на 100 тыс. человек, что соответствует снижению этого показателя на 10,2% с 2009 года. Тем не менее общее число летальных исходов по-прежнему будет несколько больше для рака грудной железы (90 800), чем для рака легкого (87 500).

Общий показатель смертности от рака легкого у женщин обусловлен высокой частотой летальных исходов среди женщин Великобритании и Польши, где прогнозируемая смертность составит 21 и 17 случаев на 100 тыс. человек соответственно. Эти показатели более чем в два раза превышают таковые в Испании, где смертность от рака легкого у женщин чуть больше 8 случаев на 100 тыс. человек.

Показатели заболеваемости раком легкого среди женского населения Великобритании и Польши, особенно Великобритании, уже давно превышают показатели заболеваемости в других европейских странах. Это связано с тем фактом, что женщины Великобритании начали курить во время Второй мировой войны, тогда как женщины большинства других стран ЕС начали курить после 1968 года,

считает профессор Carlo La Vecchia. Вызывает обеспокоенность тот факт, что в Великобритании заболеваемость раком легкого среди женщин не снижается, но это, вероятно, связано с дополнительным ростом распространенности курения после 1968 года среди тех, кто родился в 1950-х годах. Однако, несмотря на относительно низкий процент женщин, умирающих от рака легкого в других странах ЕС, в некоторых из них отмечаются менее благоприятные тенденции, например, в Испании и Франции.

Результаты исследования позволяют сделать прогноз, согласно которому в 28 государствах-членах ЕС в 2015 году в общей сложности количество летальных исходов онкологических заболеваний составит 1 359 100 (766 200 — среди мужчин и 592 900 — среди женщин), что соответствует стандартизованным по возрасту показателям смертности: 138,4 случая на 100 тыс. мужчин и 83,9 — на 100 тыс. женщин. Эти показатели отражают снижение уровня онкологической смертности с 2009 года на 7,5% и 6% среди мужчин и женщин соответственно, а также общее снижение смертности на 26% среди мужчин и на 21% среди женщин по сравнению с пиком онкологической смертности, наблюдаемым в 1988 году. По сравнению с пиковыми показателями 1988 года в 2015 году удастся избежать более 325 тыс. летальных исходов.

В исследовании рассматривались данные онкологической смертности в 28 государствах-членах ЕС в целом, а также в 6 крупнейших странах — Франции, Германии, Италии, Польше, Испании и Великобритании — в отношении всех онкологических заболеваний и отдельно для опухолей желудка, кишечника, поджелудочной железы, легкого, предстательной железы, грудной железы, матки (включая шейку матки) и лейкозов

Прогнозируемые показатели смертности для трех ведущих онкологических патологий у мужчин (рак легкого, колоректальный рак и рак предстательной железы) снизились на 9%, 5% и 12% соответственно по сравнению с 2009 годом. У женщин показатели смертности для рака грудной железы и колоректального рака с 2009 года снизились на 10% и 9%. По мнению профессора La Vecchia, благоприятные прогнозы для рака грудной железы и колоректального рака

в значительной степени обусловлены улучшением диагностики и лечения этих распространенных опухолей. Ключевой особенностью показателей смертности при раке предстательной железы является то, что в странах ЕС и дальше будет отмечаться их снижение во всех возрастных группах, включая пожилых пациентов. Поскольку наблюдаемое снижение показателей смертности связано с улучшением лечебных методов, в том числе хирургических подходов, лучевой и лекарственной терапий, можно было бы ожидать, что благоприятные тенденции будут чаще отмечаться у пациентов моложе 70-75 лет, но данные показывают, что улучшение выживаемости распространяется, в том числе, и на пожилых пациентов. Также могут играть роль ранняя диагностика и скрининг простатспецифического антигена.

Согласно прогнозам смертность от рака поджелудочной железы возрастет на 4% у мужчин и на 5% у женщин по сравнению с показателями 2009 года. Табакокурение, ожирение, сахарный диабет, высокое потребление алкоголя и рак поджелудочной железы в семейном анамнезе являются признанными факторами риска развития рака, но они объясняют менее 40% случаев, несмотря на это должны быть определены основные причины увеличения смертности.

Авторы исследования считают, что в то время когда мы отмечаем благоприятные тенденции в снижении общих по-казателей онкологической смертности, курение по-прежнему является главной причиной летального исхода рака в странах ЕС. Курение, вероятно, обусловливает 15-25% всех случаев рака поджелудочной железы, 85-90% всех случаев рака легкого, а также участвует в развитии всех других онкологических заболеваний. Различия в показателях смертности между европейскими странами вызывают обеспокоенность: более высокие показатели отмечаются в государствах, которые совсем недавно присоединились к ЕС, таких как страны Центральной и Восточной Европы.

Источник: M. Malvezzi, P. Bertuccio, T. Rosso, M. Rota, F. Levi, C. La Vecchia, E. Negri. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Annals of Oncology, January 26, 2015.

Подготовила Катерина Котенко



декабря 2014 года в г. Киеве состоялся научно-практический семинар «Актуальные вопросы цитологической диагностики опухолей». Для совместного обсуждения результатов научных исследований и актуальных вопросов, касающихся деятельности цитологической службы, собрались руководители и сотрудники двух крупнейших учреждений Украины, занимающихся проблемами онкологии и цитологи из многих регионов Украины. Объединенный форум Национального института рака (НИР, г. Киев) и Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР, г. Киев) был посвящен 115-летию со дня рождения выдающегося украинского ученого, академика Ростислава Евгеньевича Кавецкого.

Актуальные вопросы цитологической диагностики опухолей в Украине





Во вступительном слове с позиций директора НИР доктор медицинских наук, профессор Игорь Борисович Щепотин отметил роль выдающегося украинского ученого Р.Е. Кавецкого как создателя мощной научной школы и учителя для нескольких поколений исследователей. Большую часть своей жизни Ростислав Евгеньевич посвятил институту, который сегодня носит его имя и является крупней-

шим в Украине научно-исследовательским институтом в сфере онкологии. Профессор И.Б. Щепотин также акцентировал внимание на значимости введения специальности «врач-цитолог», которая сегодня не входит в классификатор медицинских профессий, несмотря на приложенные многочисленные усилия сотрудников института. Он пожелал коллегам плодотворной работы и подчеркнул центральную роль цитологов в диагностике онкологических заболеваний, ведь сегодня без соответствующего исследования невозможно поставить диагноз и назначить адекватную терапию. Кроме того, профессор обратился к присутствующим с предложением подготовить официальное обращение в Министерство здравоохранения Украины от коллективов двух институтов с просьбой ввести специальность «врач-цитолог».



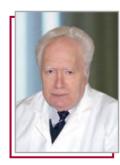
С докладом «Р.Е. Кавецкий и логистика цитологических исследований в Украине» выступил директор ИЭПОР, академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун. Докладчик подчеркнул, что в современных условиях приобретают особую значимость укрепление научного сотрудничества между украинскими профильными учреждениями, поиск новых нестан-

дартных решений для развития науки и медицины. Это будет достойным продолжением традиций, заложенных первым директором института Р.Е. Кавецким, новаторство которого широко известно. Еще в 1960 г. под руководством Ростислава Евгеньевича начал действовать НИИ экспериментальной и клинической онкологии (нынешний ИЭПОР), который в 1971 г. приобред академический статус. По словам академика В.Ф. Чехуна, работы Р.Е. Кавецкого и сотрудников возглавляемого им института существенно повлияли на развитие цитологической диагностики злокачественных новообразований. В 1977 г. по инициативе Р.Е. Кавецкого в институте прошел международный симпозиум, на котором рассматривалась роль стволовых клеток кроветворения в канцерогенезе, а в 1978 г. – советско-французский симпозиум, посвященный вопросам ультраструктуры и гистохимии нормальных и опухолевых клеток.

Еще молодым ученым под руководством академика Александра Александровича Богомольца Р.Е. Кавецкий изучал роль нервных и эндокринных факторов в патогенезе злокачественных опухолей; благодаря плодотворному тандему учителя и ученика было положено начало изучению сложных механизмов взаимоотношения опухоли и организма. Р.Е. Кавецкий утверждал, что в основе канцерогенеза лежат два взаимосвязанных процесса: возникновение местного опухолевого зачатка, а также целостные изменения организма (опухолевая диспозиция).

Цитологические исследования опухолей в Украине начинают проводиться с 1948 г. на базе Киевского рентген-радиологического и онкологического института (нынешний НИР). История их развития связана с такими именами, как

А.В. Руденко, которая проводила питологические исследования при диагностике патологии шейки матки; Л.К. Куница, впервые в мировой практике определившая и описавшая цитоморфологические признаки мелкоклеточного рака легкого; А.Н. Мельник и В.И. Лобода, посвятившие свою деятельность питологической лиагностике опухолей разного генеза. Сегодня данное направление исследований в НИР возглавляет профессор Л.С. Болгова. В ИЭПОР наиболее весомый вклад в развитие клинической цитологии внесли академик НАН Украины В.Г. Пинчук, основатель школы, занимавшейся изучением ультраструктурных особенностей опухолевых клеток; академик НАН Украины З.А. Бутенко, посвятившая свои работы исследованию молекулярных механизмов канцерогенеза, изучению опухолевых стволовых клеток; профессор А.И. Быкорез, изучавший цитоморфологию экспериментальных опухолей; профессор Д.Ф. Глузман, чьи работы имеют большое значение для развития цитологических и иммуноцитологических исследований при ранней и дифференциальной диагностике гемобластозов, для классификации последних. Высоко отмечен вклад основателя научной школы «Генетика рака» профессора К.П. Ганиной, ученики которой являются сотрудниками ИЭПОР и занимаются изучением цитологии, цитохимии, цитологической реактивности, цитогенетики опухолей кожи и женской репродуктивной системы. Сегодня ученые ИЭПОР уделяют большое внимание дальнейшему изучению цитологических маркеров злокачественности опухолей и их молекулярного профиля. Эти исследования помогают уточнить диагностику опухолей, а также ответить на ряд важных вопросов, касающихся клинической практики, включая определение чувствительности к неоадъювантной химио- и гормональной терапии, а также прогноза течения заболевания.



Заведующий отделом иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР, доктор медицинских наук, профессор Даниил Фишелевич Глузман посвятил выступление особенностям новой классификации опухолей из зрелых Т-, В- и ЕК-клеток. Докладчик напомнил, что неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, возникающую из различных типов клеток

лимфоидной ткани. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями НХЛ занимают 5-е место. Они диагностируются на основе цитологического и иммуногистохимического изучения материала, полученного путем эксцизионной биопсии лимфатического узла или материала из экстранодальных очагов поражения (при их наличии). Исследование окрашенных препаратов позволяет определить характер роста, провести дифференциальную диагностику между воспалительными, диспластическими изменениями, метастазами низкодифференцированных опухолей и другими патологическими процессами. При выделении отдельных форм и вариантов лимфом крайне важным является цитологическое исследование отпечатков и биоптатов удаленных лимфоузлов. Используется иммуногистохимическое исследование с использованием широкого спектра антител, а также методов молекулярно-генетического анализа.

Докладчик рассмотрел ключевые этапы классификации лимфоидных новообразований и отметил, что предпосылками для появления современной классификации НХЛ стало открытие Т- и В-лимфоцитов, определение при помощи гибридомных технологий большого спектра диагностических

антител, изучение новых данных об иммуноморфологии опухолей лимфоидной ткани и др. Сегодня используется классификация НХЛ Всемирной организации здравоохранения 4-го пересмотра (2008); в настоящее время разрабатывается новая классификация лимфом.

Специалистами отдела иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР разработаны оригинальные диагностические тест-системы, в состав которых входят моноклональные антитела, используемые в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Докладчик рассмотрел особенности классификации и диагностики ряда лимфом из В-, Т- и ЕК-клеток, подчеркнул специфические особенности, которые необходимо учитывать в диагностическом процессе, а также рассказал о результатах научно-исследовательской работы, посвященной усовершенствованию диагностики НХЛ.



Заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической цитологии НИР, доктор медицинских наук, профессор Людмила Севастьяновна Болгова рассмотрела в докладе современные возможности комплексного цитоморфологического исследования новообразований яичника. По уточненным данным, показатель заболеваемости раком яичника в 2012 г. в Украине составил 18,4 случая на

100 тыс. населения. Диагностика опухолей яичника остается одним из наиболее сложных вопросов онкоморфологии, что обусловлено чрезвычайной мозаичностью их гистологической структуры. В международной классификации новообразований яичника насчитывается 14 источников возникновения указанных опухолей, из которых развивается более 150 нозологических форм. Значение цитологического исследования при опухолях яичника трудно переоценить, так как в большинстве случаев его результаты являются единственным обоснованием для начала лечения. По результатам морфологических методов исследования определяют объем оперативного вмешательства и необходимость дальнейшего медикаментозного лечения. Данные цитологического исследования смывов с органов брюшной полости являются одними из важных составляющих критериев при стадировании опухолевого процесса во время операции.

В НИР изучалась частота встречаемости доброкачественных, злокачественных и пограничных новообразований яичника в зависимости от гистогенеза и возраста по результатам гистологических исследований операционного материала больных (n=677) с новообразованиями яичника, прооперированных в 2008-2011 гг. В структуре заболеваемости определили 55% случаев злокачественных опухолей, 42% доброкачественных и 3% пограничных.

Проведенные под руководством профессора Л.С. Болговой комплексные цитоморфологические исследования позволили выявить ряд особенностей новообразований яичников, дополнить известные морфологические данные, внести определенный вклад в развитие онкоморфологии. Осуществлялся поиск объективизированных цитологических признаков для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных форм новообразований яичников. В частности, изучались цитогенетические параметры по наличию и морфофункциональным типам ядрышковых организаторов в ядре опухолевых клеток. Установлено, что со снижением степени дифференцировки опухоли яичника в ядрах клеток увеличивается общее количество морфофункциональных типов ядрышковых организаторов, что на субклеточном уровне определяет пролиферативную активность опухоли в целом. Изучены количественные параметры по разработанной авторами схеме, которая включает 60 признаков и их градаций. Полученные результаты исследователи рекомендуют для практического применения в цитологических лабораториях.



От имени коллектива авторов научноисследовательской лаборатории клинической цитологиии НИР выступила Светлана Вячеславовна Мариненко с докладом, посвященным дифференциальной цитологической диагностике пролиферирующего мезотелия, аденокарциномы и мезотелиомы. По ее словам, цитологическая диагностика изменений мезотелия позволяет установить характер про-

цесса, а также первичное или вторичное поражение серозных оболочек. Накопление жидкости в серозных областях при неопухолевых и опухолевых процессах встречается, соответственно, в 15 и 85% случаев. Неопластический процесс может представлять собой первичное поражение серозных оболочек (мезотелиома) и вторичное (метастатическое).

На базе лаборатории цитологической диагностики НИР было проведено исследование, направленное на выявление дополнительных признаков дифференциальной диагности-

ки злокачественной мезотелиомы, аденокарциномы и реактивного мезотелия при помощи иммуноцитохимического и цитогенетического методов исследования. В результате получен ряд интересных данных. Так, при злокачественной мезотелиоме в мазках отсутствуют клетки «чужой» популяции, тогда как при аденокарциноме подобные популяции присутствуют. При реактивной пролиферации мезотелия группы обычно состоят из небольшого количества мелких клеток, в отличие от скоплений или комплексов из клеток больших размеров при мезотелиоме или раке. Цитоплазма клеток мезотелия за счет микроворсинок на периферии имеет «кружевной» край, что более выражено у мезотелиомы. Для реактивного мезотелия характерно преобладание в цитограмме монослойно лежащих однотипных клеток, в отличие от популяций мономорфно-атипичных клеток при мезотелиоме. Границы скоп-

лений мономорфно-атипичных клеток при мезотелиоме имеют неровный, бугристый край, в отличие от комплексов клеток при аденокарциноме, для которых характерны ровные контуры. При дифференциальной диагностике мезотелиомы и аденокарциномы, а также реактивного мезотелия и аденокарциномы более эффективно применение иммуноцитохимического метода. При дифференциальной диагностике реактивного мезотелия и мезотелиомы преимущественно применяется подсчет основных типов ядрышек в аргентумпозитивных опухолевых клетках. Для клеток мезотелиомы характерны положительная иммуноцитохимическая реакция на калретинин, виментин, цитокератин 5/6 и отрицательная реакция на Ber-EP4, CEA, Pan CK; для метастазов аденокарциномы установлена противоположная закономерность. При сравнительном исследовании показателей основных морфофункциональных типов ядрышек в материале мезотелиомы выявлено более высокое абсолютное и процентное содержание активных ядрышек по сравнению с таковыми показателями реактивного мезотелия.



С докладом, в котором были рассмотрены ошибки в клинической цитологии, их причины и пути преодоления, от имени коллектива авторов научноисследовательской лаборатории клинической цитологии НИР выступила Татьяна Михайловна Ярощук. Она напомнила, что цитологическое исследование применяют:

 у всех больных при наличии опухолевидных образований, инфильт-

ратов, язв, эрозий, патологических выделений, выпотных жидкостей, кист и т.д.;

- во время хирургического вмешательства по поводу злокачественных новообразований (срочная диагностика) для установления степени распространенности процесса и определения объема операции;
- при динамическом наблюдении за больными с выявленными предраковыми состояниями;
- при профилактических осмотрах с целью выявления предопухолевых состояний и опухолей.

Роль и место цитологического метода определяются возможностями клинической цитологии в установлении морфологического характера патологического процесса. Как известно, морфологическая верификация (цитологическая и/или гистологическая) диагноза злокачественного новообразования до начала лечения является неотъемлемым правилом онкологической диагностики. Уверенное цитологическое заключение о наличии злокачественного новообразования, совпадающее с клиническими симптомами и

данными других диагностических исследований, следует расценивать как морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли. Отрицательный результат цитологического исследования при наличии убедительных клинических данных не доказывает отсутствие опухоли. Критериями достоверности цитологических заключений являются ланные гистологического исследования операционного или биопсийного материала, а также ближайшие и отдаленные результаты лечения. В зависимости от характера ошибок выделяют ложноположительные и ложноотрицательные заключения цитологического исследования (гипер- и гиполиагностика), ошибочное питологическое заключение по генезу или гистологической форме опухоли. Среди ошибок диагностики выделяют объективные (при отсутствии патогномонических критериев злокачественности клеток или методов уточняющей диагностики), субъективные (при игнорировании современных питологических классификаций, низкой квалификации цитолога и/или врача-клинициста), а также технические (при взятии образца, изготовлении препарата, обработке и покраске материала). Установлено, что в общей структуре ошибок цитологической диагностики 17.2% занимают объективные ошибки, 20,3% — субъективные и 62,5% — технические. Таким образом, в фокусе внимания сегодня минимизация технических ошибок. В качестве перспективного метода рассматривается



автоматизация изготовления цитологических препаратов (например, метод жидкостной цитологии). Не случайно во время конференции звучало также обсуждение современных возможностей и преимуществ жидкостной цитологии.



В докладе кандидата биологических наук Анны Владимировны Зелинской (лаборатория морфологии эндокринной системы Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев) рассмотрены особенности иммуноцитохимических (ИЦХ) исследований в диагностике папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ). Как известно, ИЦХ методы используются для выяв-

ления органоспецифических, тканеспецифических маркеров, а также маркеров малигнизации. Эти исследования необходимы для иммунофенотипирования лимфом, прогнозирования опухолевой агрессии и определения чувствительности к терапии. В лаборатории морфологии эндокринной системы разработаны методы окраски, которые позволяют при помощи одного препарата провести цитоморфологическое и ИЦХ исследование, что избавляет пациента от осуществления дополнительных пункций.

В ЩЖ выделяют три типа клеток: А-клетки, для которых характерными маркерами являются тиреоглобулин и тиреопероксидаза; В-клетки (сукцинатдегидрогеназа), и С-клетки (кальцитонин и раковый эмбриональный антиген). Очень важно правильно определить, из каких клеток состоит опухоль ЩЖ, так как в зависимости от этого осуществляется выбор лечения. Из А-клеток развиваются папиллярные и фолликулярные опухоли, которые в большинстве случаев успешно поддаются радиойодтерапии. Наличие В-клеток свидетельствует о формировании В-клеточной карциномы, при которой эффективность радиойодтерапиии значительно ниже. Из С-клеток развивается медуллярная карцинома ЩЖ, для которой характерным маркером является кальцитонин, а проведение радиойодтерапии неэффективно.

Клетки папиллярного рака имеют разную морфологию, поэтому при появлении метастазов цитоморфологические исследования не могут дать ответ о происхождении метастаза. Необходимо провести ИЦХ исследование, выявление тиреоглобулина свидетельствует о тиреоидной природе метастатического очага. Основная проблема состоит в том, что большинство таких метастазов имеют кистозное строение, их середина заполнена серозной жидкостью, а содержание пристеночного компонента незначительно. В результате получение информативных биоптатов затруднительно (до 42% случаев неинформативных пункций). Выходом из этой

ситуации является определение внеклеточного тиреоглобулина в биоптате, что позволяет снизить количество не-информативных биопсий до 8% случаев.

Медулярные карциномы — наиболее распространенная и разнородная группа опухолей ЩЖ, достоверным маркером для которых является кальцитонин. При отсутствии тиреоглобулина в биоптате метастатического очага обязательно исследуется кальцитонин, при отрицательной реакции определяют наличие комбинации цитокератинов (ЦК) 7 и 20. В случае, если определяется ЦК 7, можно говорить о первичном очаге в легком, яичнике или грудной железе, если только ЦК 20 — о колоректальной карциноме, при комбинации указанных цитокератинов — о раке яичника или поджелудочной железы. При отсутствии указанных выше ЦК первичный очаг может быть в печени, почке, простате, это может быть метастаз нейроэндокринной или плоскоклеточной карциномы, что сужает круг поиска.

Произведен поиск иммуноцитохимических признаков малигнизации. Показано, что активность тиреоидной пероксидазы в доброкачественных опухолях ЩЖ значительно превышает таковую у злокачественных. Если этот фермент определяется в >80% клеток, можно предполагать доброкачественный характер заболевания. Содержание ЦК 17 значительно ниже в клетках доброкачественных опухолей ЩЖ (не превышает 0,25%). Маркер пролиферации Ki-67, по

данным лаборатории, не является признаком зло-качественного роста и встречается при тиреоидите, а также в 10% случаев доброкачественных опухолей.

Папиллярная карцинома хорошо лечится и имеет благоприятный прогноз, но ее лечение основано на радиойодтерапии, способности клеток захватывать и удерживать йод. Однако метастазы могут терять способность захватывать и удерживать йод, что коррелирует с неэффективностью радиофармпрепарата. Осуществление наиболее ранней диагностики и прогнозирование радиойодрезистентного метастаза являются крайне актуальными. За рубежом с этой целью проводится исследование мутации гена BRAF — метод дорогостоящий и не всегда эффективный.

Украинскими учеными разработан собственный метод дооперационного прогнозирования радиорезистентности, основанный на определении ЦК 17 в первичной опухоли. Если уровень ЦК17 высок — велика вероятность возникновения радиорезистент-

ных метастазов. Если в послеоперационном периоде обнаруживаются метастазы, проводится определение тиреоидной пероксидазы, наличие которой коррелирует с радиочувствительностью.

В рамках форума также выступили молодые специалисты ИЭПОР. О цитологических и иммунофенотипических особенностях опухолевых клеток, ассоциированных с чувствительностью к лекарственным препаратам, рассказала от имени коллектива авторов старший научный сотрудник отдела экспериментальных клеточных систем ИЭПОР, кандидат биологических наук Наталья Александровна Безденежных. Следует отметить, что в 2014 г. исследование, в котором изучалось подавление злокачественности опухолевых клеток и повышение чувствительности к лекарственным препаратам, было удостоено премии Президента Украины для молодых ученых. Отдел регуляторных механизмов клетки ИЭПОР представила Ольга Бреева с докладом «Использование технологии Comet assay для оценки генетической нестабильности лимфоцитов периферической крови онкологических больных». Рассматривался новый метод, основанный на регистрации особенностей подвижности фрагментов ДНК в постоянном электрическом поле. При миграции ДНК образует электрофоретический след, напоминающий хвост кометы, параметры которого зависят от уровня повреждения ДНК. Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины представила Оксана Михайловна Литвинец, посвятившая свое выступление обзору новых исследований в изучении гистогенеза рака легкого.

Участники и организаторы научно-практического семинара солидарны в том, что развитие цитологической диагностики, достижение мировых стандартов ее проведения являются одними из ключевых аспектов, определяющих успех лечения онкологических больных. Объединенный форум стал примером взаимной поддержки и плодотворного сотрудничества ученых двух институтов и цитологов из разных регионов Украины, что особенно важно в непростых реалиях сегодняшнего дня.

Более подробно с материалами докладов можно ознакомиться на официальном сайте ИЭПОР: www.iepor.org.ua.

Подготовила Катерина Котенко





Нейтрализация биологической активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)¹:

- снижение васкуляризации опухоли
- нормализация непораженных опухолью сосудов
- угнетение образования новых сосудов в опухоли



УГНЕТЕНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ²

АВАСТИН®

Действующее вещество: бевацизумаб. Форма выпуска: Концентрат для приготовления раствора для инфузий. 1 флакон с 4 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг (25 мг/мл) бевацизумаба. 1 флакон с 16 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 400 мг (25 мг/мл) бевацизумаба. Механизм действия: Бевацизумаб – рекомбинантное гиперхимерное (гуманизированное, приближенное к человеческому) моноклональное антитело, связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), ключевым фактором образования и развития сосудов и таким образом угнетает связывание VEGF с его рецепторами Fit-1 (VEGR-1) и KDK (VEGR-2) на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности фактора роста эндотелия сосудов ведет к снижению васкуляризации опухоли, нормализует непораженные опухолью сосуды, угнетает образование новых сосудов в опухоли, угнетая, таким образом, рост опухоли. Показания: Метастатический колоректальный рак: в комбинации с ХТ на основе фторпиримидина. Метастатический рак молочной железы: в качестве 1 линии терапии в комбинации с паклитакселом. В качестве 1 линии терапии в комбинации с капецитабином (когда лечение другими схемами химиотерапии, включая таксаны или антрациклины, считается неуместным). Пациентам, которые получали лечение схемами на основе таксанов и/или антрациклинов в режиме адъювантной терапии в течение последних 12 месяцев не следует назначать лечение Авастин® в комбинации с капецитабином. Распостраненный нерезектабельный метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легких, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легких: в качестве 1 линии терапии в комбинации с химиотерапии на основе производных платины. Распостраненный и/или метастатический почечно-клеточный рак: в качестве 1 линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2a. Распространённый стадии (IIIB, IIIC, и IV по FIGO) эпителиальный рак яичников, фаллопиевой трубы и первичный рак брюшины: в качестве 1 линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Лечение первого рецидива эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, чувствительного к лечению препаратами платины: в комбинации с карбоплатином и гемцитабином у взрослых пациентов, которые не получали предшествующую терапию бевацизумабом или другими ингибиторами факторов роста эндотелия сосудов или препаратами, действие которых направлено на рецептор фактора роста эндотелия сосудов. Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу или препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или других рекомбинантных антител. Беременность. Способ применения и дозы: Не рекомендовано снижать дозу бевацизумаба из-за побочных реакций. Если необходимо, полностью или временно следует прекратить лечение препаратом Авастин®. Стандартный режим дозировки. Метастатический колоректальный рак: 5-10 мг/кг 1 раз в 2 недели или 7,5 мг/кг или 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии. Лечение препаратом Авастин[®] рекомендовано проводить до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности. Метастатический рак молочной железы: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели или 15 мг/ кг 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии. Лечение препаратом Авастин® рекомендовано проводить до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности. Распостраненный нерезектабельный метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легких, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легких: в комбинации с химиотерапией на основе производных платины до 6 циклов лечения с последующим применением препарата Авастин® в качестве монотерапии до появления признаков

прогрессии или развития неприемлемой токсичности. 7,5 мг/кг или 15 мг/кг 1 раз в 3 недели внутривенно. Распостраненный и/или метастатический почечно-клеточный рак: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели. До прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности. Эпителиальный рак яичников, фалопиевой трубы и первичный рак брюшины: первая линия терапии: в комбинации с XT карбоплатина и паклитаксел до 6 циклов лечения с последующим применением препарата Авастин® в качестве монотерапии до появления признаков прогрессии, или максимально 15 месяцев, или развития неприемлемой токсичности, что наступит раньше. 15 мг/кг 1 раз в 3 недели внутривенно. Лечение рецидива заболевания: в комбинации с карбоплатином и гемцитанбином на протяжении 6-10 курсов лечения с последующим применением препарата Авастин® продолжительно в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания. 15 мг/кг 1 раз в 3 недели внутривенно. Вводится внутривенно в виде инфузии капельно. Нельзя разводить раствором глюкозы. Не смешивать с другими лекарственными препаратами, исключение - 0,9% р-р NaCl. Начальная продолжительность инфузии 90 минут. Если первая инфузия хорошо переносится, второе введение можно проводит в течение 60 минут, если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, последующие введения можно осуществлять в течение 30 минут. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна быть в пределах 1,4-16,5 мг/мл. В случае, когда нет возможности ввести приготовленный раствор сразу, готовый раствор можно хранить при температуре 2-8°C до 24 часов при условии соблюдения асептики.

Побочные реакции: Инфузионные реакции (лихорадка, озноб), кардиотоксичность (особенно в комбинации с антрациклинами), диарея, тошнота, рвота, сыпь, инфекции, ладонно-подошвенный синдром. Срок годности: 4 года. Условия хранения: Хранить при температуре 2-8 °С в недоступном для детей. Условия отпуска: По рецепту.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Авастин® приведена в инструкции по применению медицинского иммунобиологического препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 205 от 15.03.2013). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения иммунобиологического препарата.

Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № 547/13-300200000 от 15.03.2013

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. ООО «Рош Украина», Украина, 04070, г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33, тел: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41.

www.roche.ua

¹vascular endothelial growth factor

²Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин* (приказ МЗ Украины №205 от 15.03.2013).

UA.AVA.14.001



С реди гетерогенной группы новообразований грудной железы наиболее сложную терапевтическую проблему представляют опухоли с тройным негативным иммуногистохимическим фенотипом (тройной негативный рак грудной железы — ТНРГЖ). Этот подтип характеризуется отсутствием классических терапевтических мишеней — рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2, что существенно ограничивает возможности терапии. Сегодня не существует стандарта для лечения таких больных, однако результаты последних исследований вселяют надежду найти возможные подходы к терапии ТНРГЖ.

Проблема трижды негативного рака грудной железы: возможные варианты решения

Частота встречаемости тройного негативного иммуногистохимического фенотипа среди всех опухолей составляет 15-24%; среди HER2-негативных опухолей 56% имеют агрессивное течение, из них в более чем 40% случаев речь идет ТНРГЖ. Молекулярно-генетический анализ свидетельствует о том, что 70% опухолей с тройным негативным иммуногистохимическим фенотипом являются базальноподобными, остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы. Гистологически в большинстве случаев ТНРГЖ представлен протоковым вариантом, реже — смешанным тубулярным, метапластическим или медуллярным.

ТНРГЖ чаще встречается у женщин молодого возраста. Отличительными его особенностями являются высокая пролиферативная активность, раннее развитие метастазов в региональных лимфоузлах, агрессивное течение и, как следствие, неблагоприятный прогноз. Так, по данным R. Dent и соавт. (2007), медиана времени от выявления прогрессирования процесса до смерти при ТНРГЖ составляет 9 мес по сравнению с 22 мес при люминальных типах.

Неблагоприятное течение ТНРГЖ подчеркивает значимость поиска эффективных методов системной терапии. При ограниченных возможностях терапевтического воздействия в качестве перспективной мишени для таргетной терапии при ТНРГЖ был рассмотрен эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), играющий важную роль в процессах ангиогенеза. Согласно современным представлениям VEGF влияет на способность опухоли к росту и метастазированию. Благодаря целенаправленному воздействию на VEGF с помощью моноклональных антител (бевацизумаба) удается контролировать рост опухоли и процесс метастазирования, практически не усугубляя побочное действие химиотерапии. Результаты исследований подтвердили значимую роль бевацизумаба в терапии HER2-негативного метастатического рака грудной железы (мРГЖ), включая метастатический ТНРГЖ.

В исследовании III фазы **E2100** впервые изучалась эффективность бевацизумаба в комбинации с паклитакселом в терапии первой линии у пациенток с HER2-негативным мРГЖ, включая ТНРГЖ (R. Gray et al., 2009). В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 722 ранее не получавшие лечение пациентки с местнораспространенным и мРГЖ. Пациентки были разделены на две группы: в первой применялась комбинация паклитаксела и бевацизумаба, во второй – только паклитаксел. Бевацизумаб назначался в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед до начала прогрессирования заболевания. При приеме комбинации паклитаксела и бевацизумаба медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13,3 мес, в то время как аналогичный показатель в группе пациенток, получавших только паклитаксел, составил 6,7 мес. В исследовании Е2100 показано снижение риска прогрессирования заболевания у больных, получавших комбинацию бевацизумаба и паклитаксела, на 52%. Клиническая эффективность данной комбинации в первой линии терапии была доказана как в общей популяции пациентов с РГЖ, так и в популяции больных ТНРГЖ. Благодаря проведению комбинированной терапии бевацизумабом и паклитакселом достигнуто удвоение продолжительности ВБП до 11,4 мес в общей популяции и до 10 мес при ТНРГЖ. Немаловажно, что в популяции больных ТНРГЖ под воздействием комбинированной терапии частота общего ответа была удвоена. Также достигнуто увеличение общей выживаемости (ОВ) в течение года (рис.1).

Последующее исследование III фазы RIBBON-1 подтвердило преимущества применения бевацизумаба при HER2-негативном мРГЖ, включая ТНРГЖ (N.J. Robert, et al., 2011). В этом исследовании впервые было показано клиническое преимущество использования комбинации бевацизумаба и капецитабина в терапии первой линии распространенного мРГЖ. В исследовании приняли участие 1237 пациенток с HER2-негативным местнораспространенным или мРГЖ, ранее не получавших химиотерапию. В когорту капецитабина включили 615 пациентов.

Показано, что бевацизумаб в комбинации с капецитабином повышает ВБП и частоту ответа на лечение в общей популяции пациенток с HER2-негативным мРГЖ. В группе, получавшей комбинированную терапию бевацизумабом и капецитабином, отмечено снижение риска прогрессирования на 31% (рис. 2). Эти же преимущества наблюдали в субпопуляции ТНРГЖ.

В целом данные, полученные в ходе исследования RIBBON-1, подтвердили результаты E2100, а также позволили утверждать, что терапия бевацизумабом в сочетании с капецитабином является подходящим режимом лечения для пациентов с HER2-негативным мРГЖ в тех случаях, когда терапия таксаном/антациклином является неуместной.

Новые ценные данные, способные пролить свет на подходы к терапии ТНРГЖ, были получены в международном исследовании IMELDA, результаты которого впервые были озвучены в 2014 г. на конгрессе ESMO и впоследствии опубликованы в журнале The Lancet (J. Gligorov, D. Doval, J. Bines et al., 2014). В исследовании III фазы IMELDA изучалась эффективность поддерживающей терапии бевацизумабом и капецитабином после первоначального лечения бевацизумабом и доцетакселом у пациентов с HER2-негативным мРГЖ. Оценивалась целесообразность

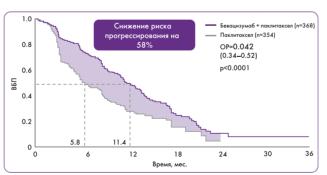


Рис. 1. E2100: бевацизумаб в комбинации с паклитакселом в первой линии терапии мРГЖ (независимая оценка)

Адаптировано из R. Gray et al. 2009

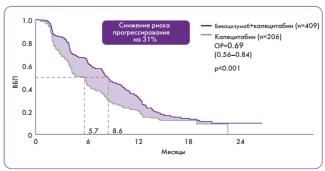


Рис. 2. RIBBON-1: бевацизумаб в комбинации с капецитабином в первой линии терапии мРГЖ

Адаптировано из N.J. Robert et al., 2011

переключения больных, продолжающих терапию ингибиторами VEGF, на менее токсичный режим химиотерапии с другим механизмом действия с целью обеспечения большей эффективности поддерживающего лечения. Предполагалось, что после исходного режима, включавшего бевацизумаб и доцетаксел, добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом (продолжающейся до наступления прогрессирования заболевания) поможет улучшить вып

Результаты исследования показали, что комбинация бевацизумаба с химиотерапией первой линии значительно улучшает ВБП у пациентов с HER2-негативным мРГЖ. Преимущество бевацизумаба наиболее выражено при комбинированной терапии таксанами. В то же время кумулятивная токсичность не позволяет продолжать лечение таксанами до наступления прогрессирования заболевания.

В исследовании приняли участие пациенты с подтвержденным HER2-негативным мРГЖ, которые получили от 3 до 6 циклов первой линии терапии бевацизумабом (15 мг/кг) и доцетакселом (75-100 мг/м²) каждые 3 нед. Больные без прогрессирования заболевания были рандомизированы (1:1) в группы, получавшие только бевацизумаб или комбинацию препаратов (бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 1-й день; капецитабин 1000 мг/м² дважды в сутки по схеме с 1-го по 14-й день каждые 3 нед) до прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась ВБП с момента рандомизации.

В исследование были включены 287 пациентов в период с 16 июля 2009 г. до 7 марта 2011 г. Набор в группы был прекращен досрочно в связи тем, что Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) 28 февраля 2011 г. комбинация бевацизумаба с доцетакселом была отозвана для терапии мРГЖ. Начальный этап лечения успешно завершили 185 (65%) пациентов, которые были рандомизированы для фазы поддерживающей терапии (2 больных из этой группы не получили лечения). Медиана продолжительности первоначальной терапии доцетакселом и бевацизумабом составила 6 циклов. Наиболее распространенной причиной прекращения первоначального лечения было прогрессирование заболевания

В фазе поддерживающей терапии ее продолжительность была выше в группе комбинированной терапии, чем в группе, получавшей только бевацизумаб. На момент завершения исследования (4 октября 2013 г.) медиана продолжительности наблюдения в период поддерживающего лечения составила 30,4 мес в группе, получавшей только бевацизумаб, и 31,6 мес в группе комбинированной терапии.

Показано, что увеличение продолжительности первой линии химиотерапии у больных мРГЖ приводит к повышению ОВ и улучшению показателей выживаемости без прогрессирования. ВБП достоверно увеличилась в группе бевацизумаба и капецитабина (медиана 11,9 мес; 95% ДИ 9,8-15,4) по сравнению с таковым показателем в группе монотерапии бевацизумабом (медиана 4,3 мес; 95% ДИ 3,9-6,8; ОР 0,38; 95% ДИ 0,27-0,55; p<0,0001; рис. 3).

Медиана ОВ составила 23,7 мес (18,5-31,7) в группе монотерапии бевацизумабом и 39,0 мес (95% ДИ 32,3 — не достигнут) в группе бевацизумаба и капецитабина (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26-0,69; p=0,0003; рис. 4).

Продолжение на стр. 18.

Проблема трижды негативного рака грудной железы: возможные варианты решения

Продолжение. Начало на стр. 17.

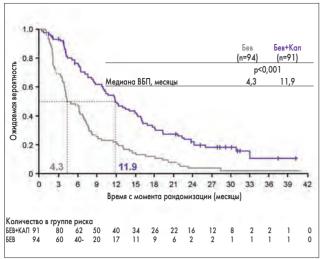


Рис. 3. IMELDA: ВБП с момента рандомизации

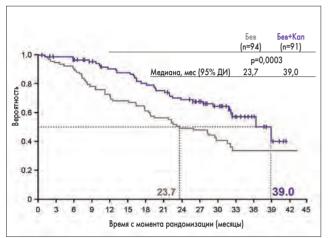


Рис. 4. IMELDA: ОВ с момента рандомизации

Олнолетняя ОВ составила 72% (95% ЛИ 61-80) в группе монотерапии бевацизумабом против 90% (82-95) в группе комбинированной терапии; двухлетняя ОВ равнялась, соответственно, 49% (39-59) против 69% (58-78).

Объективного ответа на лечение достигли 72 (77%; 95% ДИ 66,7-84,7) из 94 пациентов в группе монотерапии бевацизумабом по сравнению с 78 (86%; ДИ 76,8-92,2) из 91 больных в группе, получавшей бевацизумаб и капецитабин (разница 9,2%; 95% ДИ 2,1-20,3; p=0,11).

Клинические преимущества назначенного лечения были засвидетельствованы у 92 (98%) пациентов из группы бевацизумаба и у 90 (99%) из группы бевацизумаба и капецитабина. Во время первичного лечения наиболее распространенными неблагоприятными эффектами 3 и более степени тяжести были гематологические осложнения. В фазе поддерживающей терапии наиболее распространенными побочными эффектами 3 и более степени тяжести были ладонно-подошвенный синдром (в группе комбинированного лечения), артериальная гипертензия, протеинурия и гастроэнтерит (в группе монотерапии бевацизумабом); никаких других неблагоприятных событий 3-й и более степени тяжести не отмечено более чем у 3% пациентов. Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 7 (8%) из 92 больных в группе бевацизумаба и у 10 (11%) из 91 пациента в группе комбинированной терапии. Не было отмечено неожиданных побочных эффектов, связанных с длительной поддерживающей терапией, включаюшей бевацизумаб.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом после первичного лечения, основанного на таксанах, у пациентов с HER2-негативным мРГЖ обеспечивает существенное и клинически значимое улучшение ВБП и ОВ. Стратегия переключения с инициирующей терапии, основанной на таксанах, на химиотерапию (капешитабином) при продолжении подавления сигнального пути VEGF обеспечивала устойчивый контроль заболевания. Преимущество комбинированной поддерживающей терапии было установлено у большинства пациентов анализируемых подгрупп, в том числе с ТНРГЖ.

Полученные в исследовании IMELDA результаты свидетельствуют о важности выбора стратегии поддерживающей терапии. Например, в рекомендациях по лечению мРГЖ поддерживающая гормональная терапия после химиотерапии рассматривалась как рациональная опция для пациентов с эстрогенпозитивным заболеванием. Однако эти проспективные данные в поддержку такой стратегии являются недостаточными. В исследовании AROBASE у пациентов с эстрогенпозитивным заболеванием изучали эффективность комбинаций таксанов, бевацизумаба и экземестана и не было показано превосходство одного режима над другим. Более того, не было показано достижения более высокой эффективности в группе, у пациентов которой поддерживающая терапия бевацизумабом комбинировалась с гормональной, по сравнению с группой больных, у которых продолжали терапию бевацизумабом и таксаном, хотя переносимость лечения в первом случае улучшилась.

Использованная в исследовании IMELDA поддерживающая терапия комбинацией бевацизумаба с химиопрепаратом отличалась от режима в индукционной фазе. Если результаты лечения вызваны комбинированным эффектом, это можно объяснить двумя гипотезами. Во-первых, участники исследования IMELDA представляли собой специально отобранную группу пациентов, ответивших на комбинированную терапию бевацизумабом и химиопрепаратом в индукционной фазе. В настоящее время не существует доказанных биомаркеров для определения чувствительности к антиангиогенным препаратам. Однако пациенты, у которых заболевание изначально прогрессирует при применении этой комбинации, абсолютно точно не чувствительны к ней. Таким образом, может быть увеличено количество больных, чувствительных к антиангиогенным препаратам в фазе поддерживающего лечения, как это было продемонстрировано в исследовании AVAPERL при лечении рака легкого. Кроме того, пациенты, у которых наблюдались токсические эффекты при применении комбинации бевацизумаба с доцетакселом в фазе индукции, не были рандомизированы, таким образом, была отобрана популяция больных, которые хорошо переносили бевацизумабсодержащий режим.

Во-вторых, специфический режим химиотерапии, который используется при поддерживающем лечении, также может быть важен. Кроме того, сроки изменения химиотерапии и выбор препарата могут быть столь же важными, как и отбор популяции пациентов, у которых заболевание не прогрессирует на фоне терапии. Достигнутое в исследовании IMELDA влияние на ОВ может быть объяснено использованием капецитабина, который в целом хорошо переносится и не имеет перекрестной резистентности с таксанами. В рандомизированном исследовании III фазы капецитабин в первой линии терапии по сравнению с циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом достоверно улучшал ОВ, но не влиял на критерий соотношения ВБП к качеству жизни. Исследователи предполагают, что увеличение ОВ зависит от лучшей переносимости капецитабина, благодаря которой пациенты продолжали лечение, что обеспечивало контроль заболевания дольше, чем при использовании циклофосфамида, метотрексата и фторурацила. В группе комбинированной терапии в исследовании IMELDA больные получили в среднем 10 циклов капецитабина и 9,5 цикла бевацизумаба; 12% пациентов продолжали поддерживающую комбинированную терапию в течение более 2 лет после завершения инициирующей терапии бевацизумабом и доцетакселом.

Авторы исследования выдвинули также дополнительную гипотезу, согласно которой чем более эффективным является лечение, тем быстрее необходимо переключаться на другую терапию, не обладающую перекрестной резистентностью. Таким образом, поддерживающее лечение, при котором используется переключение между разными, не имеющими перекрестной резистентности, активными режимами, способно сдерживать прогрессирование заболевания. Этот эффект также косвенно показан в исследованиях, посвященных неоадъювантной те-

Выраженность клинического эффекта, которую наблюдали в исследовании IMELDA, способна повлиять на клиническую практику в отношении ТНРГЖ. Тем не менее исследование имеет некоторые ограничения, связанные с преждевременным завершением набора пациентов, ограничением периода наблюдения, а также отсутствием в дизайне исследования группы, получавшей монотерапию капецитабином (что исключает возможность оценки специфической роли бевацизумаба в улучшении ВБП и ОВ в группе комбинированного лечения).

Результаты, полученные в отношении инициирующей терапии бевацизумабом и доцетакселом, менее значимы в связи с тем, что эта схема не утверждена регуляторными органами. Однако сама по себе концепция переключения на поддерживающую терапию, которая была использована в исследовании, может быть применена к пациентам, получающим любое комбинированное лечение бевацизумабом и таксанами. В отношении выбора таксана предпочтение доцетакселу объяснялось результатами предыдуших исследований. Хотя в целом считается, что еженедельное введение паклитаксела лучше переносится, чем доцетаксел, лечение паклитакселом часто прекращают в связи с кумулятивными токсическими эффектами.

Для справки

комбинантное гуманизированное моноклональное Бевацизумаб связывается с фактором роста эндоте-лия сосудов (VEGF), тем самым ингибирует его связывание с соответствующими рецепторами Flt-1 и KDR на поверхности эндотелиальных клеток

В Украине одобрены следующие показания к применению бевацизумаба при метастатическом раке груд-

- в качестве первой линии терапии в комбинации
- в качестве первой линии терапии в комбинации ми химиотерапии, включающими таксаны и фторпиримидины, считается неуместным)

Пациентам, получавшим лечение на основе таксанов и антрациклинов в режиме адъювантной терачать лечение препаратом Авастин® в комбинации

Результаты исследования IMELDA свидетельствуют, что у пациентов, имевших положительный эффект в результате получения бевацизумабсодержащего режима в первой линии терапии, улучшается эффективность лечения при переключении на поддерживающую терапию бевацизумабом и капецита-

Общая тенденция в развитии лекарственной терапии мРГЖ на современном этапе заключается в стремлении к максимально возможной индивидуализации. В настоящее время бевацизумаб — таргетный препарат, для которого доказана эффективность в схемах лечения HER2-негативного мРГЖ, в том числе ТНРГЖ. Представленные результаты клинических исследований, а также продолжающийся активный научный поиск позволяют надеяться на появление в обозримом будущем рекомендаций, касающихся терапии ТНРГЖ.

Подготовила Катерина Котенко



18

Наблюдение в настоя-

щее время продолжается и

Влияние абляции радиоактивным йодом на репродуктивное здоровье у пациенток с высокодифференцированным раком щитовидной железы

Абляция радиоактивным йодом часто проводится при высокодифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ) после первичного хирургического вмешательства. В ретроспективном исследовании на популяционном уровне оценивали частоту и сроки родоразрешений, а также неонкологические осложнения после проведения абляции у пациентов с высокодифференцированным РЩЖ.

В исследовании участвовали 25 333 больных(из них 18 850 женщин) с высокодифференцированным РЩЖ. Первичная конечная точка включала частоту родоразрешений и медиану времени до первого рождения сохранного ребенка у женщин детородного возраста. Вторичные конечные точки – частоту неонкологических заболеваний, возникающих вне острого периода (>30 дней) после абляции.

Исследование показало, что абляция не оказывала влияния на частоту родоразрешений у женщин данной популяции. Однако подгрупповой анализ выявил, что частота родоразрешений среди женщин в возрасте 35-39 лет была значительно ниже в группе, получившей абляцию, по сравнению с пациентками, ее не получившими (11,5 против 16,3 родоразрешения на 1000 женщин в год; p<0,001). Медиана времени до первого рождения ребенка после постановки диагноза высокодифференцированного РЩЖ была увеличена у женщин, получивших абляцию, по сравнению с теми, кому абляция не выполнялась (34,5 против 26,1 мес; р<0,0001). Когда в индивидуальном порядке изучили 5-летние возрастные группы пациенток, наихудшие результаты были отмечены у больных в возрасте 20-39 лет (p<0,05). Эти показатели оставались значимыми даже после учета поправки на характеристики опухоли, социально-экономический статус и семейное положение участниц. Единственным неонкологическим и нерепродуктивным нежелательным явлением, связанным с абляцией, было увеличение частоты носослезного стеноза (HR=3,44; p<0,0001).

Авторы делают вывод, что абляция радиоактивным йодом может влиять на сроки родоразрешения у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста. Основные методы профилактики репродуктивных осложнений включают рекомендации врача по планированию беременности и ее отсрочке после проведенной абляции, а также информирование пациентов о воздействии абляции на репродуктивное здоровье.

Wu J.X. et al. Thyroid. 2015, 25 (1): 133-138.

Органосохраняющая операция или облучение у больных в возрасте 65 лет и старше с ранними стадиями рака грудной железы: данные исследования III фазы PRIME II

Для женщин пожилого возраста с ранними стадиями рака грудной железы (РГЖ) после органосохраняющей операции стандартом лечения является адъювантная лучевая терапия на область всей железы и адъювантная эндокринная терапия. В исследовании оценивался потенциальный локальный контроль заболевания в течение 5 лет у женщин пожилого возраста с низким риском локального рецидива без проведения лучевой те-

За период с 16 апреля 2003 г. по 22 декабря 2009 г. в анализ были включены 1326 женщин в возрасте 65 лет и старше с ранними стадиями РГЖ низкого риска: положительный статус по рецепторам гормонов, без признаков поражения подмышечных лимфоузлов, Т1-Т2 до 3 см в наибольшем размере, отсутствие признаков опухолевой инвазии по краям резекции. Допускался один из следующих критериев: третья степень злокачественности или инвазия в лимфатические сосуды. Больным была выполнена органосохраняющая операция, далее они получали адъювантную эндокринную терапию. Пациентки были разделены методом компьютерной блочной рандомизации в две группы: группу, получавшую лучевую терапию на область всей грудной железы (40-50 Гр, 15-25 фракций), и группу без лучевой терапии. Первичной конечной точкой исследования служила частота ипсилатеральных рецидивов РГЖ. Подготовила Катерина Котенко

будет завершено через 10 лет с момента включения последнего пациента. Анализ данных проводился во всей ITT-популяции. В рамках исследования 658 женщин, которым была проведена органосохраняющая операция и которые получали адъювантную эндокринную терапию, были рандомизированы в группу лучевой терапии, и 668 женщин не получали лучевую терапию. После 5-летней медианы наблюдения (IQR 3,84-6,05) частота ипсилатеральных рецидивов РГЖ составила 1,3% (95% ДИ 0,2-2,3; n=5) в группе пациенток, получавших лучевую терапию, и 4,1% (2,4-5,7; n=26) - в группе без лучевой терапии (р=0,0002). По сравнению с группой лучевой терапии одномерный относительный риск ипсилатерального рецидива РГЖ в группе пациенток, не получавших это лечение, составил 5,19 (95% ДИ 1,99-13,52; p=0,0007). Между группами не отмечено никаких различий по частоте регионального рецидива, возникновения отдаленных метастазов, опухолей контралатеральной грудной железы или новых случаев РГЖ. Показатель 5-летней общей выживаемости в обеих группах составил 93,9% (95% ДИ 91,8-96,0, p=0,34). Летальный исход наступил у 89 пациенток: РГЖ стал причиной смерти у 8 из 49 больных, не получавших лучевую терапию, и у 4

Согласно выводу исследователей послеоперационная лучевая терапия на область всей грудной железы в дополнение к органосохраняющей операции и адъювантной эндокринной терапии приводит к достоверному, но небольшому улучшению локального контроля над заболеванием в течение 5 лет у женщин в возрасте 65 лет и старше с ранними стадиями РГЖ. Тем не менее с учетом достаточно низкой 5-летней частоты ипсилательных рецидивов РГЖ в ряде случаев можно отказаться от облучения.

из 40 пациенток, получавших таковую.

Kunkler I.H. et al. The Lancet Oncology, 2015.



lissod.com

2-ГА МІЖНАРОДНА МАМОЛОГІЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

«СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ РАКУ молочної залози. ЩО ПОТРІБНО І ЧОГО НЕ ПОТРІБНО РОБИТИ»

24-25 квітня, 2015 р.

Шановні колеги!

Зважаючи на велику зацікавленість темою сучасного лікування раку молочної залози з акцентом на хірургічні аспекти в рамках мультидисциплінарного підходу, наша команда продовжує роботу.

24-25 квітня 2015 року в Києві відбудеться 2-га міжнародна мамологічна конференція -«Сучасні аспекти лікування раку молочної залози. Що потрібно і чого не потрібно робити». До участі в конференції запрошені відомі в світі експерти з питань онкопластичної та реконструктивної хірургії молочної залози, клінічної та радіаційної онкології.

Конференція організована спільно з Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця та внесена в Національний реєстр конференцій Міністерства охорони здоров'я на 2015 рік.

Це буде форум, де є можливість максимально відкрито та докладно обговорити проблеми хірургічної онкомамології в контексті онкопласлігауаіх їончит

Ми хочемо висвітлити найбільш гострі та

суперечливі питання ведення пацієнток з раком молочної залози. Також у рамках конференції введено новий розділ - «Відеопрезентації різноманітних варіантів онкопластичних та реконструктивних операцій із можливістю докладного та зацікавленого обговорення за участі експертів».

Запрошуємо всіх, хто займається лікуванням раку молочно залози, взяти участь у роботі конференції!

Докладна інформація на сайті конференції: www.oncoplastic-surgery.com.ua.



Жауме Масія

MD, PhD. Керівник відділення пластичної хірургії лікарні de la Santa Creu i Sant Pau та лікарні del Mar.



Жан Фархаді

MD. Керівник відділення пластичної хірургії та реконструктивної хірургії лікарні Guy's and St. Thomas' Hospital у Лондоні.



Майкл Шефлан

MD. Пластичний та реконструктивний хірург. Член Ізраїльського товариства пластичної та реконструктивної хірургії.



Роберт Леонард

MD, FRCP, FRCPEd. Медичний онколог. Професор Імперського коледжу з вивчення раку, Великобританія.



Крістоф Андреє

МD. Професор лікарні Sana Kliniken y Дюссельдорфі. Керівник клініки пластичної та естетичної хірургії.



Девід Морган

MB, ChB. Радіаційний онколог, провідний консупьтант пікапні **Oncologist Sherwood** Forest Hospitals.



- Адъювантная терапия рака ободочной кишки: Капецитабин — эффективная и экономически оправданная альтернатива 5-ФУ/ЛВ^{1, 2}
- Распространенный или метастатический колоректальный рак: XELOX — предпочтительный режим 1-й и 2-й линии терапии³
- 1-я линия терапии распространенного рака желудка: Режим с капецитабином следует рассматривать в качестве нового стандарта терапии⁴
- Местнораспространенный и/или метастатический рак молочной железы:

Кселода[©]

Значительное увеличение выживаемости пациентов после прогрессирования заболевания⁵





Действующее вещество: капецитабин. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг (60 таблеток), 500 мг (120 таблеток). Механизм действия. Производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активируется в клетках опухоли и оказывает селективное цитотоксическое действие. Сам капецитабин не оказывает цитотоксического действия, но трансформируется в цитотоксическое соединение — фторурацил (5-ФУ) в клетках опухоли. Образование 5-ФУ происходит в клетках опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора тимидинфосфорилазы, тем самым оказывая минимальное системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма. Последовательная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает в клетках опухоли более высокие концентрации, чем в здоровых тканях. Метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся, в основном, с мочой — 95,5%. Показания Рак молочной железы: местнораспространенный или метастатический рак молочной железы в комбинации с доцетакселом после неэффективной химиотерапии, которая включала препараты антрациклинового ряда. Местнораспространенный или метастатический рак молочной железы после неэффективной химиотералии, которая включала таксаны и препараты антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к антрациклинам. Рак ободочной кишки, колоректальный рак. Рак ободочной кишки: адьювантная терапия. Препарат для лечения колоректального рака с метастазами. Рак пищевода и желудка: препарат первой линии для лечения распостраненного рака пищевода и желудка. Противопоказания. Тяжелые, в том числе неожиданные реакции на лечение фторпиримидином. Гиперчувствительность к капецитабину или другому компоненту препарата, или фторурацилу. Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы. Тяжелая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Тяжелые нарушения функции печени. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина. Способ применения и дозы. Препарат принимают перорально, не позднее чем через 30 минут после еды, запивая водой. Монотерапия рака молочной железы, колоректальный рак, рак ободочной кишки: суточная доза составляет 2500 мг/м² поверхности тела и применяется в виде 3-х недельных циклов: принимать ежедневно в течение 2 недель после чего делают недельный перерыв. Суммарную суточную дозу препарата разделяют на 2 приема — по 1250 мг/м², утром и вечером. Интервал между дозами — 12 часов. Комбинированная терапия: рак молочной железы в комбинации с доцетакселом (75 мг/м² 1 раз в 3 недели) по 1250 мг/м² 2 раза в сутки. Рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак желудка и пищевода: в режиме комбинированной терапии начальную дозу препарата Кселода® необходимо снизить до 800-1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 2-х недель с последующим недельным перерывом или 625 мг/м2 2 раза в сутки при непрерывном применении. Общая продолжительность адъювантной терапии у пациентов с раком ободочной кишки III стадии составляет 6 месяцев. Коррекция дозы: пациенты с нарушением функции почек: клиренс креатинина 30-50 мл/мин — 75% дозы от стандартной (1250 мг/м²), клиренс креатинина <30 мл/мин — лечение необходимо прекратить. Пациенты с нарушением функции печени: легкая степень — коррекция дозы не нужна, рекомендовано тщательное наблюдение. При тяжелой степени печеночной недостаточности препарат не изучали. Побочные реакции: диарея, тошнота, рвота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром, кардиотоксичность, прогрессирование почечной недостаточности, тромбоз, эмболия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, высыпания, головная боль, заторможенность. Срок годности: 3 года. Условия хранения. При температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту.

5-ФУ/ЛВ — 5-фторурацил, лейковорин. XELOX — капецитабин, оксалиплатин.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Кселода® приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины №490 от 09.08.2011, изменения утверждены приказом МЗ Украины №810 от 22.11.2011, РС МЗ Украины №UA/5142/01/01, UA/5142/01/02 от 09.08.2011), Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.



000 «Рош Украина»:

Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.

^{1.} Cassidy J., et. al., BJ of Cancer 2006; 94: 1122-1129.

^{2.} Twelves C., et al., Ann. Oncol. 2010;21:189-224.

^{3.} Shiroiwa T. et al., BJ oncol. 2009; 101:12-18.

^{4.} Kang Y.-K. et al., Ann Oncol. 2009; 20: 666-673. 5. D.Miles et al., Clin Breast Cancer2004:4:273-278.

Голоректальный рак является второй Колоректыльный смерти ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований в целом у мужчин и женщин. Несмотря на улучшение скрининга с целью ранней диагностики, ежегодно регистрируют более 600 тыс. случаев смерти, обусловленных данной патологией. Большинство (около 70%) пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) принадлежат к возрастной группе 65 лет и старше. В то же время на сегодня практически отсутствуют клинические данные, которые бы подтверждали эффективность стандартных методов лечения в этой популяции, поскольку в клинических исследованиях количество таких больных было недостаточно.

Основными методами лечения колоректального рака являются хирургическое вмешательство, биологическая и химиотерапия. На ранних (локализованных) стадиях заболевания возможно полное излечение, при условии, что опухоль успешно удалена хирургически. Пациентам с поздними стадиями КРР после операции, как правило, назначают химиотерапию (1-я линия лечения).

Многие больные первоначально отвечают на химиотерапию, однако, к сожалению, в большинстве случаев после 1-й линии лечения заболевание прогрессирует, и может потребоваться назначение последующих линий. Высокая частота прогрессирования мКРР обусловливает необходимость разработки эффективных и хорошо переносимых методов долгосрочного контроля заболевания.

Современные руководства рекомендуют назначать 5-фторурацил или капецитабин \pm бевацизумаб в качестве первой линии терапии пациентам с мКРР, которые не могут переносить более интенсивные схемы лечения. Капецитабин (Кселода®) представляет собой высокоэффективный химиотерапевтический препарат для перорального применения, увеличивающий выживаемость пациентов как при монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми средствами. Эффективность капецитабина обусловлена его высокоселективным действием: препарат активируется и переходит в действующее вещество 5-фторурацил под влиянием фермента тимидинфосфорилазы, концентрация которого значительно выше в клетках опухоли, что позволяет избежать поражения здоровых тканей организма. Благодаря таблетированной форме пациенты могут принимать капецитабин в домашних условиях, что уменьшает количество их визитов в лечебные учреждения.

Образование новых кровеносных сосудов опухоли (ангиогенез) происходит во многом за счет экспрессии опухолевыми клетками фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelium growth factor, VEGF), ключевого фактора роста опухоли. Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой антитело, обладающее специфической способностью связывать и блокировать VEGF, что обеспечивает постоянный контроль над ростом опухоли. Бевацизумаб возможно успешно комбинировать с широким спектром химиотерапевтических средств и другими видами противоопухолевого лечения. Анализ подгрупп больных, принимавших участие в рандомизированных и обсервационных когортных исследованиях. показал, что улучшение выживаемости, достигаемое при использовании бевацизумаба в первой линии терапии мКРР, у пожилых пациентов такое же, как и в общей популяции.

AVEX является первым клиническим исследованием III фазы, специально спланированным для изучения эффективности и безопасности бевацизумаба у пожилых больных мКРР. В это открытое рандомизированное исследование включали пациентов из 40 клинических центров 10 стран мира. Критериями включения в исследование были: возраст 70 лет и старше; гистологически или цитологически подтвержденная карцинома толстой кишки, прямой кишки или обоих отделов кишечника; признаки метастазов; диагноз колоректального рака, установленный не более чем за 6 мес. до начала терапии исследуемыми препаратами; функциональный статус по шкале ECOG 0-2; клиренс креатинина ≥30 мл/мин; ожидаемая продолжительность жизни ≥3 мес. Пациенты, получавшие адъювантную терапию (или неоадъювантную – при раке прямой кишки), могли участвовать в исследовании при условии, что после ее окончания прошло не менее 6 мес. Кроме того, участники не являлись кандидатами на проведение комбинированной химиотерапии иринотеканом или оксалиплатином либо потенциально излечивающей резекции метастатических очагов.

Критерии исключения: предшествующая химиотерапия по поводу мКРР или адъювантная терапия анти-VEGF

Авастин® плюс Кселода®: новые возможности лечения метастатического колоректального рака ц пожилых пациентов

препаратом; клиническое значимое сердечно-сосудистое заболевание (например, инфаркт миокарда в последние 6 мес, застойная сердечная недостаточность ≥2 класса по классификации NYHA; нестабильная стенокардия; аритмия, требующая лекарственной терапии; неконтролированная артериальная гипертензия); тромбоэмболические события в последние 6 мес; протеинурия в анамнезе; клинические признаки метастазов в головном мозге; наличие в анамнезе других злокачественных новообразований в последние 5 лет.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на две группы терапии (рис. 1).



Рис. 1

Терапию продолжали до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отзыва информированного согласия. При появлении и разрешении гематологических побочных эффектов 3-4 степени или негематологических побочных эффектов 2-4 степени разрешалась модификация дозы капецитабина, но не бевацизумаба. Если проявления токсичности требовали временного или окончательного прекращения приема одного или другого препарата у пациентов группы комбинированной терапии, лечение продолжали вторым препаратом в режиме монотерапии.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, определяемая как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти от любых причин. Вторичными конечными точками были: безопасность; ответ на терапию; длительность ответа; количество больных, у которых достигнут контроль заболевания; общая выживаемость (время от рандомизации до смерти от любых причин). В исследование включили 280 пациентов (средний возраст составил 76 лет). Было продемонстрировано, что Авастин® в комбинации с Кселодой® снижает риск прогрессирования заболевания на 47% по сравнению с монотерапией Кселодой® (OP — относительный риск — 0,53; p<0,001) (рис. 2).



Рис. 2

У пациентов, получавших комбинированную терапию Авастин* + Кселода*, выживаемость без прогрессирования увеличивалась на 4 мес. по сравнению с таковой у больных, которым проводили только химиотерапию (9,1 и 5,1 мес соответственно; p<0,001). Анализ отдельных подгрупп пациентов представил такие же результаты по выживаемости без прогрессирования, как и в общей популяции исследования (рис. 2).

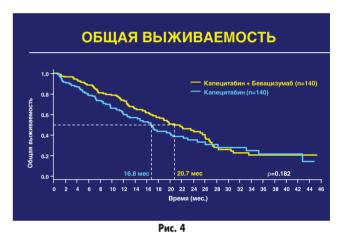
При анализе вторичных конечных точек было установлено, **что у пациентов, получавших Авастин** $^{\text{®}}$ в комбинации

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В РАЗНЫХ <u>ПОДГРУППАХ</u>

Категория	Подгруппа пациентов	Снижение риска прогрессирования, %		ОР	(95% ди)
Bce	Bce	- 47 %	280	0.53	(0.41-0.69)
0 F000	0	- 39 %	130	0.61	(0.41-0.89)
Статус ECOG	>0	- 50 %	147	0.50	(0.34-0.72)
Адьювантная терапия ранее	Нет	- 49 %	206	0.51	(0.37-0.69)
	Да	- 41 %	71	0.59	(0.33-1.04)
	Нет	- 47 %	162	0.53	(0.38-0.75)
Метастазы в печень	Да	- 46 %	106	0.54	(0.35-0.83)
	Нет	- 73%	86	0,27	(0.16-0.48)
Резекция	Да	- 38 %	192	0.62	(0.45-0.85)

Рис. 3

с Кселодой $^{\circ}$, медиана общей выживаемости составила 20,7 мес по сравнению с 16,8 мес в группе только химиотерапии (OP 0,79; p=0,182) (рис. 3, 4).



В группе комбинированной терапии больше пациентов ответили на лечение (19% и 10% в группе монотерапии капецитабином; p=0,04) и у большего количества пациентов был достигнут контроль заболевания (74 vs 58% соответственно; p=0,01). По частоте побочных эффектов (в целом и потенциально связанными с лечением) группы не отличались. Тяжелые проявления токсичности наблюдались у 30% пациентов, получавших комбинированную терапию, и у 31% больных группы монотерапии капецитабином. Авастин® хорошо переносился, и его профиль безопасности не отличался от такового в других исследованиях при

Таким образом, в исследовании AVEX была достигнута первичная конечная точка: при комбинированном назначении препаратов Авастин® и Кселода® выживаемость без прогрессирования была значительно выше по сравнению с таковой при монотерапии капецитабином. Полученные результаты являются клинически значимыми, поскольку, с одной стороны, большинство пациентов с мКРР — лица пожилого возраста, а с другой — на сегодня практически отсутствуют доказательные данные, которые бы свидетельствовали об эффективности стандартных методов лечения в этой возрастной популяции, так как в клинических исследованиях при мККР количество пожилых больных было недостаточно.

AVEX — первое проспективное, рандомизированное исследование 3 фазы, в котором изучали влияние бевацизумаба на пожилую популяцию.

По мнению экспертов, результаты исследования подтверждают, что комбинация бевацизумаба и капецитабина— это эффективное и переносимое лечение пациентов 70 лет и старше, для которых применение режимов на основе иринотекана/оксалиплатина невозможно.

Также публикация сообщает о возможностях лечения более молодых пациентов, не являющихся кандидатами на терапию с иринотеканом/оксалиплатином, а также когда пациент предпочитает избегать токсических эффектов иринотекана/оксалиплатина.

Результаты исследования AVEX опубликованы в статье Cunningham D., Lang I., Marcuello E. et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11): 1077-85

Подготовил Алексей Терещенко





Зелбораф — первый* зарегистрированный препарат для персонализированной монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы кожи, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600^{1, 2}



Зелбораф:

Увеличение ОВ Увеличение ВПБ до 13,6 мес. до 6,9 мес.

по сравнению с дакарбазином у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, не получавших лечение ранее³

Единственный* таблетированный препарат для таргетной терапии меланомы кожи²



ЗЕЛБОРАФ: информация о препарате

Действующее вещество. Вемурафениб. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит вемурафениба 240 мг (в форме гипромелозы ацетата сукцината). **Механизм действия.** Вемурафениб — низкомолекулярный ингибитор фермента серин-треонин киназы, кодируемой геномом BRAF. Мутация в гене BRAF может способствовать пролиферации клеток при отсутствии факторов роста, которые в норме необходимы для пролиферации. Показания. Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой вы явлена мутация BRAF V600. Противопоказания. Повышенная чувствительность к вемурафенибу или другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** *Стандартная дозировка*. Перед применением препарата необходимо подтвердить наличие мутации BRAF V600 в клетках опухоли путем применения валидироваиного метода исследования. Рекомендованная доза вемурафениба составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) 2 раза в сутки; суточная доза — 1920 мг/сутки. Первую дозу следует принимать утром, вторую — вечером, приблизительно через 12 часов. Обе дозы сле – дует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Таблетки следует глотать целыми, запивая стаканом воды. Таблетки не следует разжевывать или разламывать. Продолжительность лечения. До начала прогрессии заболевания или появления недопустимых признаков токсичности. Пропущенная доза. Пропущенную дозу можно принять позже, но интервал времени между пропу –

щенной дозой и следующей дозой должен быть не менее 4 часов. Не следует принимать обе дозы препарата одновременно. Рвота. При возникновении рвоты после приема вемурафениба не следу – ет принимать дополнительную дозу. Лечение продолжать по стандартной схеме. Коррекция дозы. Не следует снижать дозу ниже 480 мг 2 раза в сутки. Побочные реакции. Артралгия, слабость. высыпания, реакции фоточувствительности, тошнота, алопеция, зуд, плоскоклеточная карцинома кожи, удлинение интервала QT, повышение ГГТП, АПТ, ЩФ, новая первичная меланома, головная боль, нарушение вкуса, диарея, рвота, гиперкератоз, сухость кожи. Срок годности: 2 года. Условия **хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С в сухом, защищенном от света месте. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Зелбораф приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена прика зом МЗ Украины №254 от 29.03.2013, р. с. МЗ Украины № UA/12699/01/01). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для разме щения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. 0В — общая выживаемость. ВБП — выживаемость без прогрессирования. ГГТП — гамма-глу тамилтранспептидаза. АЛТ — аланинаминотрансфераза. ЩФ — щелочная фосфатаза. Зарегистрированный в Украине.



Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.

www.roche.ua

К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, РФ

Молекулярно-генетическая

зетерогенность меланомы кожи

и ее значение для разработки

индивидуальных подходов к лечению

етастатическая меланома кожи (МК) характеризуется неблагоприятным прогнозом заболевания. Химиотерапия при метастатической и неоперабельной МК до сих пор остается непростой задачей. Эффективность монохимиотерапии не превышает 10-15%. Некоторое улучшение выживаемости без прогрессирования, наблюдаемое при проведении полихимиотерапии, к сожалению, не оказывает влияния на общую выживаемость пациентов. Перспективным направлением увеличения эффективности терапии и общей продолжительности жизни больных метастатической МК является индивидуализация лекарственного лечения, включающая определение молекулярногенетических изменений в опухоли и назначение терапии с учетом полученных результатов. В данной статье рассматриваются современные возможности лечения с использованием новых перспективных таргетных препаратов.

Меланома кожи — это опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. За 10 лет (с 2002 по 2012 г.) прирост заболеваемости составил 20,7%, что говорит о росте заболеваемости и еще раз подчеркивает актуальность исследований в данной области. Помимо кожной формы меланомы, на долю которой приходится более 90%, существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому слизистых, оболочек головного и спинного мозга, глазную меланому. Все эти формы меланомы обладают различными молекулярными портретами и отличаются между собой как по прогнозу, так и по вариантам персонализированной терапии. На сеголняшний лень имеются ланные о наличии активирующих мутаций при всех этих видах меланомы; так, для МК любой локализации характерно наличие мутаций в генах: BRAF (50%), NRAS (20%); при акральной локализации опухоли возможно также наличие мутации в гене с-КІТ (15%); при меланоме слизистых оболочек с-KIT (20%), NRAS (15%), BRAF (5%); при глазной форме меланомы наиболее часто встречаются мутации GNAQ и GNA11 (по данным разных авторов: ~45% в первичной опухоли, -22% в метастазах, ~30% в первичной опухоли, ~57% в метастазах соответственно). Мутации GNAQ и GNA11 не встречаются при кожной форме меланомы. Все эти активирующие мутации являются потенциальными мишенями для создания новых препа-

Метастатическая меланома кожи (мМК) характеризуется неблагоприятным прогнозом заболевания. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с мМК варьируется от 6 до 9 мес, по данным разных авторов. Если при I стадии заболевания 5-летняя выживаемость

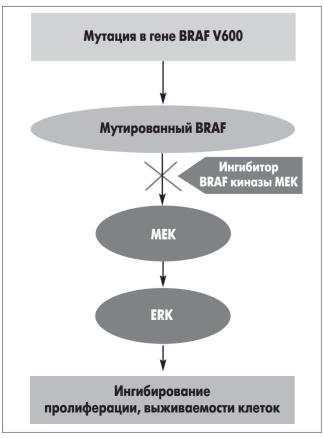


Рис. Механизм действия препарата, селективно ингибирующего

превышает 90%, то при II стадии составляет около 65%, при локально-региональной (III стадии) снижается до

45%, а при метастатической (IV стадии) не превышает 10%.

До недавнего времени для лечения метастатических форм МК, неоперабельной III и IV стадий заболевания, использовалась химиотерапия. Спектр цитостатиков, применяемых как в однокомпонентных, так и в многокомпонентных химиотерапевтических режимах, в основном представлен алкилирующими агентами: производными имидазолкарбоксамида (дакарбазин, темодал), производными нитрозомочевины (ломустин, фотемустин), препаратами платины (цисплатин и карбоплатин), а также таксанами (паклитаксел) или их комбинациями. Эффективность однокомпонентных режимов (монохимиотерапия) не превышает 10-15%. Некоторое улучшение выживаемости без прогрессирования, наблюдаемое при проведении химиотерапии, к сожалению, не оказывало влияния на ОВ пациентов. Все это делало мМК практически неизлечимой болезнью и побуждало к проведению все новых и новых клинических исследований.

В период с 1970 по 2010 г. было проведено более 3000 клинических исследований при меланоме, и ни один из исследуемых препаратов/режимов не продемонстрировал увеличения ОВ пациентов вплоть до 2011 г., когда благодаря исследованиям в области молекулярной биологии и иммунологии опухолей появилось два новых класса лекарственных препаратов: ингибиторы регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа (СТLA4, PD1, PD-L1) и ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (BRAF, MEK, NRAS).

Первые значительные успехи в лечении МК произошли в 2011 г., когда FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) зарегистрировало в США ипилимумаб (anti-CTLA4 — цитотоксический антиген Т-лимфоцита-4) и вемурафениб (BRAFi — ингибитор BRAF) для лечения диссеминированной МК. Оба препарата впервые продемонстрировали достоверное увеличение общей выживаемости пациентов с мМК по сравнению со стандартной химиотерапией.

В 2002 г. исследователи института по изучению генома Sanger Institute (Великобритания) обнаружили, что приблизительно в 40–60% образцов МК есть мутации гена, кодирующего протеинкиназу BRAF. Самой частой мутацией в гене BRAF при МК (около 90%) является мутация V600E — замена аминокислоты валин на глутамин, что приводит к увеличению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе МЕК во внутриклеточном пути передачи сигнала. Помимо мутации V600E, в гене BRAF встречаются и другие мутации (V600K, V600R, V600D и др.), также активирующие киназную активность этого фермента. Активация МАРК-пути внутриклеточной передачи сигнала через последовательную активацию киназ МЕК и ERK вызывает неконтролируемую пролиферацию клетки и блокаду апоптоза.

Доклинические и клинические данные подтверждают, что эффект препарата, селективно ингибирующего BRAF, направлен на опухоли, которые содержат мутацию в гене BRAF (рис.). Воздействие этих молекул на опухолевые клетки с нормальным BRAF, напротив, может сопровождаться патологической активацией каскада BRAF-MEK-ERK и провоцировать рост меланомы. По этой причине перед началом терапии ингибиторами BRAF необходимо обязательно проводить тестирование образца опухоли пациента на BRAF-мутацию.

Как было отмечено выше, первым препаратом, продемонстрировавшим статистически значимое увеличение общей выживаемости пациентов и зарегистрированным по показаниям мМК группы таргетной терапии, стал вемурафениб. Вемурафениб блокирует патологический сигнальный каскад, который запускается мутацией BRAF v600 . Препарат назначается в дозе 960 мг дважды в день рег оѕ (суточная доза — 1920 мг) для пациентов

с метастатической и неоперабельной меланомой кожи при наличии мутации BRAF^{v600}. Лечение проводят до прогрессирования заболевания или развития непереносимости терапии. Данный препарат получил одобрение для использования в США и странах Европы в 2011 г., на территории РФ в декабре 2013 г. Одобрение вемурафениба получено на основании результатов исследования III фазы, BRIM-3, где была оценена его эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией дакарбазином пациентов с мМК, ранее не получавших системного лечения. Основные цели данного исследования: оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. В исследование вошло 675 пациентов с мутацией BRAF имеющих неоперабельную IIIС или IV стадию МК. Пациентов случайным образом распределили в отношении 1:1. В группу вемурафениба (960 мг внутрь, два раза в сутки per os) были включены 337 пациентов и в группу дакарбазина (1000 мг/м² в/в каждые 3 недели) — 338 пациентов. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до отзыва согласия пациентом по любой причине. Вемурафениб продемонстрировал статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов с мМК при наличии мутации BRAF v600, ранее не получавших системной терапии. В данном исследовании было показано, что по сравнению с химиотерапией вемурафениб на 30% снижает риск смерти (HR=0,70; р=0,0008) и, кроме того, на 62% (HR=0,38; p<0,0001) уменьшает риск прогрессирования заболевания (выживаемость без прогрессирования — вторая основная цель исследования). В ходе исследования показано значительное увеличение частоты объективного ответа на лечение в группе вемурафениба (57%, включая 5,6% полных ответов) по сравнению с группой дакарбазина, где частота объективного ответа на лечение составила 8,6% (1,2% полных ответов). Медиана общей выживаемости при использовании вемурафениба составила 13,6 мес и была значимо выше, чем в группе дакарбазина, – 9,7 мес (p<0,001). Еще существенней оказалась разница медианы ВВП: 6,9 мес против 1,6 (p<0,001). Несмотря на разрешенный протоколом исследования переход больных из группы дакарбазина в группу вемурафениба после прогрессирования заболевания статистически достоверные различия между группами сохранились. Из группы вемурафениба 60 (18%) пациентов и 73 (22%) пациента группы дакарбазина после прогрессирования болезни получали ипилимумаб. Нежелательные явления ингибиторов ВКАР обуслов-

Нежелательные явления ингибиторов ВКАР обусловлены их механизмом действия и включают развитие кератоакантом и плоскоклеточного рака, которые подвергаются хирургическому иссечению и не требуют отмены препарата/перерыва в лечении; также встречаются дерматиты, повышенная фоточувствительность кожи, артралгии, слабость, выпадение волос, нарушение функции печени. Разработаны критерии модификации дозы вемурафениба в зависимости от развившихся нежелательных явлений, однако не рекомендуется уменьшать дозу препарата ниже 480 мг два раза в день (табл. 1).

Дабрафениб, как и вемурафениб, блокирует патологический сигнальный каскад, запущенный мутацией BRAF^{v600}. Назначается препарат в дозе 150 мг дважды в день рег оз (суточная доза — 300 мг) пациентам с диссеминированной меланомой кожи и мутацией BRAF^{v600}. Основанием регистрации дабрафениба в США и странах Европейского Союза в 2013 г. стали результаты рандомизированного исследования ІІІ фазы (BREAK-3). Первичной целью данного исследования было оценить ВБП, вторичной — оценка общей выживаемости. В исследование были включены 225 пациентов, позитивных по мутации BRAF^{v600}, с неоперабельной ІІІС и IV стадиями МК. В данном исследовании сравнивались два режима терапии пациентов с мМК, ранее не получавших

Продолжение на стр. 24.

К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, РФ

Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы кожи и ее значение для разработки индивидуальных подходов к лечению

Продолжение. Начало на стр. 23.

	вы в зависимости от степени этельных явлений
Степень тяжести нежелательных явлений *	Рекомендуемая тактика в отношении дозы препарата вемурафениб
Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Продолжить прием препарата в дозе 960 мг два раза в день
Степень 2 (неперен	осимая) или степень 3
Первое проявление любых нежелательных явлений 2-й или 3-й степени тяжести	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до 0-1. Возобновить прием препарата в дозе 720 мг два раза в день (или в дозе 480 мг два раза в день, если доза ранее была снижена)
Второе проявление любых нежелательных явлений 2-й или 3-й степени тяжести или их сохранение после приостановления терапии	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до степени 0-1. Возобновить прием препарата в дозе 480 мг два раза в день (или прекратить прием препарата, если доза ранее была снижена до 480 мг два раза в день)
Третье проявление любых нежелательных явлений 2-й или 3-й степени тяжести или их сохранение после 2-го снижения дозы	Прекратить прием препарата
Сте	пень 4
Первое проявление любых нежелательных явлений 4-й степени тяжести	Прекратить прием препарата или прервать до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до степени 0-1. Возобновить прием препарата в дозе 480 мг два раза в день (или прекратить, если доза ранее была снижена до 480 мг два раза в сутки)
Второе проявление любых нежелательных явлений 4-й степени тяжести после 1-го снижения дозы	Прекратить прием препарата

* Степень тяжести нежелательных явлений в соответствии с Общими критериями токсичности нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.0.

лекарственного лечения: монотерапия дабрафенибом (n=187) vs монотерапии дакарбазином (n=63). Было показано, что у пациентов, получавших дабрафениб, медиана ВБП была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, получавшими дакарбазин (5,1 мес против 2,7; р<0,0001). По данным, представленным на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2012 г., частота ответов на лечение в группе дабрафениба составила 53% (включая 3% полных ответов), а в группе дакарбазина – 19% (0% полных ответов). Медиана общей выживаемости в группе дабрафениба составила 18 мес и более 15 мес в группе дакарбазина. Столь высокий показатель общей выживаемости в группе дакарбазина связан с тем, что пациенты при прогрессировании заболевания в соответствии с условиями протокола могли получать дабрафениб. Нежелательные явления дабрафениба в целом сопоставимы с нежелательными явлениями вемурафениба.

Траметиниб является ингибитором киназы МЕК, которая активирует MAPK-(mitogen activated protein kinase)-сигнальный путь. Траметиниб назначается в дозе 2 мг рег оѕ однократно, ежедневно. Препарат был одобрен в США и странах Европы в 2013 г. для использования пациентами с мМК и наличием мутации BRAF v600 на основании данных исследования III фазы METRIC.

В исследование METRIC были включены 322 пациента с нерезектабельной или метастатической МК с наличием мутации V600E или V600K; допускалось предшествующее использование I и более линий лекарственного лечения за исключением ингибиторов тирозинкиназ. Пациенты были распределены в соотношении 2:1 в группу терапии траметинибом в дозе 2 мг (n=214) и группу химиотерапии (n=108). В данном исследовании пациенты были стратифицированы по уровню лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и предшествующему лечению. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе траметиниба составила 4,8 мес по сравнению с группой химиотерапии — 1,5 мес (p<0,0001). Частота объективного ответа в группе с траметинибом составила 22 против 8% в группе химиотерапии.

Спектр нежелательных явлений ингибиторов МЕК несколько отличается от ингибиторов BRAF и включает отеки, нарушение зрения (вплоть до отслойки сетчатки), сыпь, повышение артериального давления, сухость кожных покровов, зуд, боли в животе, диарею, нарушение функции печени, анемию. Нежелательные явления 3-й степени выраженности включали повышение артериального давления (12%) и сыпь (7%).

В январе 2014 г. FDA одобрило комбинацию траметиниба и дабрафениба для лечения пациентов с мМК и мутациями BRAF V600E/K на основании результатов (частота и продолжительность объективных ответов) лечения пациентов в рамках клинического исследования 1/2 фазы. Так, при оценке исследователями частота объективных ответов и продолжительность ответа составили 76% (95% ДИ - 62-87) и 10,5 мес (95% ДИ - 7-15) для комбинации; и 54% (95% ДИ -40-67) и 5,6 мес (95%ДИ - 5-7) для монотерапии дабрафенибом соответственно. При оценке независимым комитетом частота ответов была несколько ниже, но также значимой -57 и 46% соответственно. Интересно отметить, что частота развития злокачественных новообразований кожи (включая плоскоклеточный рак и кератоакантомы) оказалась ниже в группе комбинированной терапии (7% [95% ДИ, 2-18]) по сравнению с монотерапией дабрафенибом (19% [95% μ ДИ — 9-32]). Наиболее частыми нежелательными явлениями (>20%) при использовании комбинации были лихорадка, озноб, утомляемость, сыпь, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, периферические отеки, кашель, головная боль, артралгии, снижение аппетита, миалгия.

Для подтверждения данных и получения окончательного одобрения на использование данной комбинации препаратов было проведено исследование III фазы. COMBI-d. где сравнивали комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом против дабрафениба и плацебо. В данном исследовании III фазы были получены следующие результаты: подтвержденная частота объективного ответа составила 67% (полных ответов [ПО 10%]) для комбинации препаратов и 51% (ПО 9%) для дабрафениба и плацебо (p=0.0015). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,3 мес против 8,8 соответственно (OP - 0,75, 95% ДИ - 0,57-0,99; р=0,035). На основании результатов исследования COMBI-d комбинация дабрафениба и траметиниба получила подтверждение одобрения FDA и в настоящее время доступна для использования лишь на территории США. Европейское медицинское агентство не одобрило данную комбинацию.

Еще одним препаратом данной группы является кобиметиниб (GDC-0973), который в настоящее время проходит клинические исследования и пока не зарегистрирован. Кобиметиниб (GDC-0973) является высокоселективным ингибитором протеинкиназы МЕК - серин/треонин киназа, представляющим собой компонент RAS/RAF/MEK/ERK пути. В настоящее время проводится исследование III фазы, соBRIM, первые результаты которого стали доступны в сентябре 2014 г. на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). В рамках данного исследования III фазы оценивается эффективность терапии вемурафенибом в сочетании с кобиметинибом по сравнению с вемурафенибом и плацебо у пациентов, ранее не получавших терапии по поводу мМК с мутацией BRAFV600 (выявленной с помошью метола cobas® 4800). В исследование были включены 495 пациентов, из них 247 получали комбинацию вемурафениб/кобиметиниб и 248 - вемурафениб/плацебо. Продолжительность одного курса терапии составила 28 дней: вемурафениб назначался в дозе

960 мг два раза в день с 1-го по 28-й день рег оs; кобиметиниб или плацебо назначались в дозе 60 мг один раз в день с 1-го по 21-й день рег оs с перерывом не менее 7 дней.

Лечение продолжали до наступления прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании. Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования, по мнению исследователей. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, частоту объективных ответов, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования по оценке независимого комитета по лучевой диагностике, безопасность, фармакокинетику, а также качество жизни, оцениваемое с помощью опросников QLQ-C30 и EQ-5. Медиана выживаемости без прогрессирования по оценке исследователей составила 9,9 мес в группе комбинированной терапии и 6,2 — в группе терапии вемурафенибом/плацебо (OP=0,51; p<0,0001). Частота объективных ответов (полных и частичных) составила 68% (включая 10% полных ответов) в группе комбинированной терапии и 45% (4% полных ответов) в группе вемурафениб/плацебо (p<0,0001).

Девять месяцев пережили 81,1% больных группы комбинированной терапии и 72,5% группы вемурафениба (OP=0,65; p=0,046). Комбинация вемурафениб/кобиметиниб по сравнению с вемурафенибом/плацебо была связана с большей частотой развития нежелательных явлений >3-й степени тяжести (65 vs 59%), однако не отмечено никаких различий по частоте нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения исследуемым препаратом. Исследователи отметили также снижение частоты развития вторичных злокачественных новообразований кожи в группе комбинированной терапии.

Для пациентов с мутацией гена NRAS в настоящее время проводятся клинические исследования препаратов: траметиниба в монорежиме и в сочетании с ингибитором CDK4/6 (палбоциклиб), биниметиниб в сочетании с ингибитором CDK4/6 (LEE011). Первые результаты исследования I/II фаз изучения биниметиниба в сочетании с ингибитором CDK4/6 были представлены в 2014 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) (табл. 2). Как видно, общая частота эффективности терапии, включающая как частоту полных ответов, частичных ответов, так и частоту стабилизаций болезни, составила 86% (18 пациентов). Но это предварительные данные.

Таблица 2. Результаты исследования 1/11 фаз					
Ответ на лечение, п (%)	1.ЕЕО11 + Биниметиниб				
по	0				
40 Подтвержденный 40 Неподтвержденный 40	7 (33) 3 (14) 4 (19)				
СБ	11 (52)				
20-30% уменьшение опухоли по РЕС1ЭТ 1.1	7 (33)				
Частота клинической эффектив- ности (ПО+ЧО+СБ)	18 (86)				
ПБ	3 (14)				
Не оценено	1 (HП)				

Таким образом, понимание причин, лежащих в основе молекулярно-генетической гетерогенности опухоли, привело к разработке новых препаратов, которые коренным образом изменили представление о мМК как об опухоли, рефрактерной к лекарственному лечению. Использование ингибиторов BRAF в группе больных мМК, имеющих специфический молекулярно-генетический «портрет» опухоли, а именно BRAF-мутацию, значительно повышает эффективность лечения по сравнению с традиционной химиотерапией. Это уже нашло свое отражение в современных международных рекомендациях, где ингибиторы BRAF стали новым стандартом лечения метастатической BRAF-позитивной меланомы.

Применение иматиниба пациентами с мутацией гена С-КІТ продемонстрировало обнадеживающие результаты. Эффективность таргетной терапии при NRAS-позитивной меланоме в настоящее время изучается, но те предварительные данные, которые имеются уже сегодня, говорят о том, что, вероятнее всего, использование ингибиторов МЕК в сочетании с ингибиторами CDK4/6 станет новым вариантом лекарственного лечения NRAS-позитивной меланомы. Хочется надеяться, что все эти препараты в скором времени будут доступны и российским пациентам в рамках не только клинических исследований и программ широкого доступа, но и стандартной практики.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Фарматека, № 17, 2014 г.





Растительный экстракт в онкологической практике

Масло облепихи в терапии повреждений, вызванных лучевой терапией

Cocmar

Масло получают из свежих плодов облепихи крушиновидной (Hippophae rhamnoides); содержание масла в мякоти плодов достигает 8%, в семенах -12%. В плодах облепихи содержится значительное количество пигментов и каротина (до 60 мг%), до 6% сахаров (преимущественно глюкоза и фруктоза). Кроме того, из плодов облепихи выделены аскорбиновая кислота, витамин E (токоферол), Bi, Br, Be, F, P, а также органические кислоты (до 2.5% яблочной, винная и др.), дубильные вещества, кумарины, флавоноиды, эфирные масла, микроэлементы. В плодах содержатся макроэлементы (мг/г): K - 20,20; Ca - 0,90; Mn -0,40; Fe -0,04; микроэлементы (КБН): Mg -0,05; Cu - 0.26; Zn - 1.67; Cr - 0.09; Al - 0.01; Se - 0.50; Ni-0.25; Pb-0.01; I-0.06; B-2.00 мкг/г. Облепиха концентрирует цинк, может накапливать магний и медь. Плоды содержат также желтый красящий пигмент кверцетин.

В состав масла из мякоти плодов входят: смесь каротина и каротиноидов (до 0,350%), тиамин и рибофлавин, в довольно большом количестве (0,165%) токоферол и значительное количество незаменимых жирных кислот (глицериды олеиновой, линолевой, пальмитиновой и стеариновой кислот), а также сахара, органические кислоты и фитонциды. Масла, полученные из семян и мякоти облепихи, несколько различаются по составу. Концентрат облепихового масла должен содержать не менее 300 мг% каротиноидов.

Применение

Масло облепихи обладает ранозаживляющими и болеутоляющими свойствами, а также питательным, противовоспалительным, регенерирующим и биостимулирующим эффектами. Масло облепихи используют у онкологических пациентов при лечении лучевых поражений организма, перорально — в качестве профилактического средства для уменьшения дегенеративных изменений слизистых оболочек пищевода и желудка вследствие лучевой терапии опухолей, а также для противоопухолевой профилактики.

При наружных лучевых повреждениях, термических и химических ожогах, трофических язвах, пролежнях масло облепихи используют следующим образом: очищают от некротических тканей раневую поверхность, промывают раствором антибиотиков, далее на поврежденную область обильно наносят облепиховое масло, накладывают повязку. Повязку меняют через день. Лечение продолжают до появления грануляций, заполняющих раневую поверхность. После операций на пищеводе, при лучевой терапии, эзофагитах облепиховое масло назначают перорально по 1 чайной ложке 2-3 раза в день.

Противопоказания

Не рекомендуется пероральное применение облепихового масла при повышенной чувствительности и индивидуальной непереносимости растения, острых заболеваниях поджелудочной железы, желчного пузыря, печени, а также при склонности к диарее.

Подготовила **Катерина Котенко**

Образ жизни во время лечения рака: вопросы и ответы

18 декабря 2014 г. в отделении онкогематологии Национального института рака (НИР, г. Киев) для пациентов и их родственников состоялась встреча, посвященная особенностям образа жизни при получении химиотерапии. Ее организаторами выступили ВОО «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» и врачи отделения онкогематологии НИР. В рамках мероприятия об образе жизни при лечении рака рассказали врачи, специалисты по питанию и лечебной физкультуре, а также медицинский психолог.

Психолог Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями Марина Суркис, которая работает в отделении онкогематологии НИР, рассмотрела психологические аспекты лечения, возможности помощи и поддержки больных и их родственников.

В мероприятии приняли участие специалисты Украинского медицинского центра спортивной медицины МЗ Украины, члены Ассоциации специалистов по спортивной медицине и лечебной физкультуре Украины: врач высшей категории, реабилитолог Елена Рыбьякова и методист лечебной физкультуры высшей категории Татьяна Клименко, которые осветили роль и значимость ежедневной посильной физической нагрузки во время лечения и в реабилитационный период, показали пациентам несколько несложных, но очень полезных упражнений для ежедневной физкультуры.

Врач-диетолог Светлана Фус подробно рассмотрела принципы здорового питания. Она рассказала, какие

особенности питания позволяют уменьшить риск развития онкологических заболеваний и в целом сохранить здоровье, какие продукты и в каком количестве должны быть в ежедневном рационе человека.

Младший научный сотрудник отделения адъювантных методов лечения НИР Екатерина Филоненко рассказала об особенностях питания во время химиотерапии, акцентировала внимание на значимости правильного питания при онкологических заболеваниях и комплексном подходе к лечению пациентов.

В ходе встречи специалисты подробно ответили на многочисленные вопросы присутствующих. Кроме того, все участники мероприятия получили в подарок информационные брошюры: «Здорове харчування — профілактика раку» и «Харчування під час хіміотерапії». По завершении встречи пациентов и их родственников ожидал ужин из полезных продуктов, который прошел в теплой атмосфере взаимной поддержки и принятия.

Конкретные рекомендации

В большинстве случаев у пациентов, проходящих химиотерапию, встречаются расстройства аппетита, смена вкусовых ощущений, анорексия, тошнота и рвота, диарея или запоры.

Питание

При потере аппетита или анорексии рекомендуется увеличить количество приемов пищи в течение дня и уменьшить количество порций, отдавая предпочтение калорийным продуктам и блюдам, содержащим протеины. Рекомендуются незначительные физические нагрузки перед принятием пищи (например, прогулка в течение 10-20 мин). Нежелательно пить во время приема пищи.

Тошнота и рвота являются распространенными побочными эффектами химиотерапии. Даже в случае наличия легкой тошноты рекомендуется избегать приема пищи перед проведением сеанса лечения – принимать пищу необходимо как минимум за 6 ч до его начала, а в некоторых случаях рекомендуют воздержаться на 12 ч. В то же время очень важно потреблять много жидкости до и после сеанса химиотерапии. Во избежание обезвоживания организма жидкость потребляется маленькими порциями, но часто. В рационе питания следует избегать жареной и жирной пищи, а также продуктов, обладающих сильным запахом. Больному рекомендуется избегать самостоятельного приготовления пищи, принимать ее медленно, в холодном или слегка теплом виде. Прохладные безалкогольные напитки в некоторых случаях помогают уменьшить тошноту. При выраженной тошноте и рвоте пациентам назначают противорвотные препараты.

При диарее с целью профилактики обезвоживания необходимо потреблять не менее 2 л жидкости (чай, настои трав, вода, рисовый отвар, овощной бульон, морковный сок) комнатной температуры. Потреблять продукты с низким содержанием клетчатки. Избегать молока, кофе, прохладных напитков, сырых и вареных фруктов и овощей (кроме моркови), злаков и хлеба с отрубями.

При запорах необходимо потреблять не менее 2 л жидкости, в том числе свежие фруктовые соки. Рекомендовано увеличить потребление продуктов, богатых клетчаткой, таких как сырые фрукты и овощи, злаки с отрубями и т.д. (с учетом индивидуальной переносимости) для улучшения проходимости кишечника. В случаях длительных запоров пациентам назначают слабительные препараты. Для некоторых больных, принимающих обезболивающее или препараты, влияющие на нервную систему, может быть показан систематический прием слабительных.

При выявлении онкологического заболевания запрещен прием параллельно с лечением пищевых добавок, поскольку они становятся источником питательных веществ для быстро растущих клеток рака. По завершении терапии прием биологически активных добавок может быть назначен врачом для восполнения подтвержденного аналитическими методами дефицита тех или иных веществ.

Физические упражнения

Регулярные посильные физические упражнения (ходьба, езда на велосипеде, гимнастика) рекомендуются онкологическим больным. Такие занятия позволяют улучшить аппетит и циркуляцию крови, улучшить пищеварение и общее самочувствие. Следует учитывать, что быстрая утомляемость, сниженная работоспособность, упадок сил — закономерные явления у пациентов, проходящих химиотерапию, поэтому физические нагрузки должны быть щадящими и дозированными.

Психологические аспекты лечения

Психологическая адаптация к заболеванию и терапии, связанным с ними изменениям в образе жизни, принятие ограниченных жизненных перспектив и преодоление текущих сложностей — все это является серьезным испытанием для самого пациента и его ближайшего окружения. Консультация психолога может быть особенно важна больному в следующих случаях:

- при желании поговорить с компетентным человеком о своих чувствах и заболевании;
- при ощущении потери жизненных ориентиров, смысла жизни;
- при наличии страха перед своей реакцией на заболевание и реакцией близких людей;
- при ощущении страха перед лечением, возможными побочными эффектами;
- при ощущении беспомощности, нарушении сна, колебании настроения и эмоциональных расстройствах;
- при суицидальных настроениях;
- при наличии трудностей в общении с окружающими людьми;
- при нарушении семейных связей и социальных отношений.

Кроме того, психологическая поддержка на разных этапах лечения может потребоваться родственникам пациента.

Подготовила **Катерина Котенко**





БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ, СТОЙКИЙ РЕЗУЛЬТАТ



- Ощутимый эффект через 3 дня терапии¹
- Значительное снижение боли минимум на 60%² – и сохранение эффекта при длительном применении (более 1 года)³
- Удобное дозирование⁴

Литература:

1. М. Rowbotham, J. Young, U. Sharma et al. Pregabalin shows reduction in pain by day three of treatment: Analysis of daily pain scores. Poster presented at APS, 2003, March 20-23.

2. М. Brasser, R. Mallison, C. Tilke at al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin In Patients with Peripheral Neuropathic Pain in real-life Settings. Poster presented at EFNS-2006, September 2-5.

3. D'Urso De Cruz E., Dworkin R.H., Stacey B.et al. Long-term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment-refractery patients. Poster presented at: American Diabetes Association; 2005, June 10-14; San Diego, Calif.

4. Инструкция по мелицинскому применению предарата Пирика.

Бюдо, Оши. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика. PC №UA/3753/01/02, №UA/3753/01/04 от 25.05.2010

✓ Нейропатическая

5. XV ежегодный конкурс профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея 2014», доступно по ссылке http://panaceja.ua/

Лирика (прегабалин) капсулы, по 75 и 150 мг, по 14 и 56 капсул в упаковке.

Порти применения предостивну ватемных проставляють, по 14 и 36 капедут в упаковке. Короткая инструкция для медицинского применения препарата. Показания для применения: Невропатическая боль у взрослых; эпилепсия (как способ дополнительной терапии парциальных (частичных) приступов со вторичной генерализацией и без нее); генерализованные тревожные расстройства у взрослых; фибромиалгия. Способ применения и дозы: Препарат Лирика принимают перорально независимо от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 75 мг дважды в сутки. Лирика эффективна при применении в дозах от 150 до 600 мг/сутки. Для большинства пациентов оптималь-Рекомендованная начальная доза препарата составляет 75 мг дважды в сутки. Лирика эффективна при применении в дозах от 150 до 600 мг дважды в сутки. Противогом компорожения: Повышенная чувствительность к активной субстанции или какому-либо другому компорожность и другожность и другому компорожность и другому компорожность и другожность и другожност вызывать головокружение и сонливость, потому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем и работать с техникой до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат влияет на способность к такой деятельности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Поскольку Лирика в основном экскретируется в неизмененном виде с мочой, поддается незначительному метаболизму в организму человека, не ингибирует in vitro метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. Фармакологические свойства: Прегабалин связывается с вспомогательной субъединицей (α2-δ-белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, вытесняя [3H]-габапентин во время эксперимента.

Регистрационные свидетельства №. UA/3753/01/02, UA/3753/01/04 от 25.05.2010 г. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.



олевые синдромы при онкологических Заболеваниях являются серьезной проблемой здравоохранения. Нейропатическая боль при злокачественных новообразованиях относится к одним из самых сложных болевых синдромов в онкологии. Она может возникнуть на любом этапе лечения вследствие роста опухоли, прямого повреждения нервов при инвазивной диагностике и хирургическом вмешательстве, а также токсических эффектов химиотерапии. В связи с этим практикующие онкологи должны знать основы патофизиологии нейропатической боли, уметь оценивать ее интенсивность и обеспечивать надлежащий контроль. Авторами проанализированы более 200 публикаций, посвященных терапии боли у онкологических больных с использованием баз данных (PubMed, Cochrane).

В последние два десятилетия предпринимались попытки стандартизировать лечение нейропатической боли с целью улучшения качества медицинской помощи таким пациентам. Основой терапии боли при онкологическом заболевании являются опиоидные аналгетики. Однако в современной клинической практике используется также большая группа других препаратов (коаналгетиков), которая включает габапентиноиды (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, дулоксетин, венлафаксин), кортикостероиды, бисфосфонаты, антагонисты N-метил-D-аспартата и каннабиноиды.

Нейропатия является результатом патологических изменений или функциональных нарушений в нервах. Поражение только одного нерва описывают как мононейропатию, нескольких нервов — как множественную мононейропатию; в тех случаях, когда нервы поражаются диффузно или билатерально, определяют полинейропатию.

За последнее десятилетие патофизиологические механизмы нейропатических синдромов и собственно нейропатической боли стали предметом широких доклинических и клинических исследований. Независимо от наличия очага поражения, нейропатические синдромы являются следствием нарушения функций центральной или периферической нервной системы.

Значительная часть нейропатических синдромов в онкологии вызвана химиотерапией. Согласно последним европейским исследованиям доля нейропатических болевых синдромов, индуцированных химиотерапией, в структуре видов нейропатической боли составляет 32,6%. Существует ряд сообщений, свидетельствующих о недостаточном уровне диагностики нейропатической боли и нейропатической боли в онкологии и неэффективности их лечения. Хотя риск развития нейропатии зависит от использования конкретного препарата, клинические симптомы и признаки нейропатии и нейропатической боли очень похожи при применении разных химиопрепаратов.

Достижение контроля нейропатической боли является серьезной проблемой, обычно требует более высоких доз опиоидов и добавления коаналгетиков. Термин «коаналгетик» означает, что препарат играет второстепенную роль в терапии, но потенциально полезен при присоединении к лечению опиоидами. Коаналгетики используют в случаях, когда ответ на опиоды является неудовлетворительным или дальнейшее титрование доз невозможно из-за неизбежных побочных эффектов. Включение в схему второго аналгетика облегчает контроль как над болью, так и побочным действием химиотерапии. Коаналгетики могут быть использованы на каждом шагу лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), но, как правило, добавляются врачом в случаях, когда возникают трудности при купировании боли одновременно с появлением или усилением побочных эффектов.

Противосудорожные препараты (габапентиноиды)

В настоящее время в лечении боли делается акцент на модифицирующей терапии, а не на простом устранении ых симптомов. Одним из основных патофизиологи ческих механизмов нейропатии является гипервозбудимость нейронов в нервной системе, что обусловило включение противоэпилептических препаратов в терапию нейропатической боли у онкологических больных. Основными противоэпилептическими средствами, используемыми в терапии нейропатической боли у онкологических пациентов, являются габапентиноиды – габапентин и прегабалин, которые действуют путем ингибирования кальциевых каналов на терминалях афферентных ноцицепторов. Оба препарата доказали свою эффективность, в основном, в терапии диабетической нейропатии и постгерпетической невралгии, но клинические исследования прегабалина больше сфокусированы на центральных механизмах коррекции боли.

Спинномозговые ганглии играют центральную роль в развитии нейропатической боли, поскольку подавление

E. Esin, S. Yalcin, Турция

Нейропатическая боль в онкологии: с чем мы имеем дело? Как обеспечить контроль?

их активности приводит к ингибированию трансдукции спонтанных периферических ноцицептивных сигналов. Гамма-аминомасляная кислота является важным нейромедиатором спинномозговых ганглиев. Габапентин действует путем снижения высвобождения глутамата, норадреналина и субстанции P с лигандом на a_2 δ субъединице потенциал-зависимых кальциевых каналов. Он эффективен при нейропатической боли у онкологических больных, в частности при специфической нейропатии, вызванной химиотерапией.

Клинические исследования, в которых сравнивали габапентин и трициклические антидепрессанты, показали неоднозначные результаты. Препарат уменьшает нейропатические болевые синдромы, обусловленные как ростом опухоли, так и химиотерапией; ятрогенные приливы и тошноту/рвоту; болевые синдромы, связанные с мукозитом. Следует учитывать тот факт, что препарат имеет отсроченное начало действия, так как для достижения стабильной концентрации габапентина в плазме крови требуется несколько недель.

Одним из главных преимуществ габапентина является его эффективное сочетание с опиоидами в лечении нейропатической боли у онкологических больных, особенно при аллодинии, которая менее чувствительна к другим комбинациям препаратов. Наиболее распространенные побочные эффекты включают головокружение и сонливость, периферические отеки, увеличение массы тела, астению, сухость во рту.

Прегабалин имеет такой же механизм действия, как и габапентин, но отличается большим сродством к потенциалзависимым кальциевым каналам. Начало действия данного препарата отмечается быстрее, чем у габапентина. Прегабалин улучшает качество сна, качество жизни и влияет на повседневную активность в такой же мере, как и габапентин. Последние клинические исследования показали, что прегабалин может эффективно использоваться в комбинации с опиоидными аналгетиками, что позволяет снижать их дозы.

Прегабалин рекомендован в первой линии терапии нейропатической боли у онкологических больных. Эффективная суточная доза — 150-300 мг, разделенная на три приема, — достигается титрованием доз (2-3 шага/неделю). К побочным эффектам, которые ограничивают увеличение доз прегабалина, относятся сонливость и головокружение.

Терапия габапентином требует более высоких доз. Начальные дозы составляют 100-300 мг два раза в день. Обычная эффективная суточная доза — 300-1200 мг, разделенная на три приема, — достигается титрованием доз (2-3 шага/неделю).



Комбинированная терапия

ВОЗ рекомендует использовать поэтапный подход к терапии боли для достижения лучшего обезболивания с меньшим количеством побочных действий. Тем не менее эффективность одного агента ограничена, что обусловлено сложными механизмами боли и ограничением доз препаратов, вызывающих побочные эффекты. На сегодняшний день приложено много усилий, чтобы разработать более эффективные лекарственные средства или определить благоприятные комбинации имеющихся препаратов. По данным А. Вегеег и соавт. (2012), почти половина пациентов с нейропатией получает одновременно более двух аналгетиков

Конечной целью сочетанной терапии является достижение максимальной эффективности при меньшей токсичности, минимальном лекарственном взаимодействии и получение синергического эффекта препаратов с различными механизмами действия. В настоящее время, несмотря на ограниченные данные, наиболее распространенными обоснованными сочетаниями аналгетиков являются фиксированные комбинации НПВП + аналгетики, НПВП + трамадол, антидепрессанты + противосудорожные препараты и антидепрессанты + опиоиды.

L. Сһарагго и соавт. (2012) проанализировали данные 21 рандомизированного контролируемого испытания (габапентин + нортриптилин, опиоиды + трициклические антидепрессанты, флуфеназин + трициклические антидепрессанты, опиоиды + габапентин/прегабалин) по базе данных Кокрановских обзоров. Исследователи пришли к выводу, что многие исследования высокого научного уровня показали превосходство комбинированного

лечения перед монотерапией, но конкретная комбинация не была выделена. Они подчеркнули усиление побочных эффектов комбинаций, особенно седации. После этого обзора были опубликованы еще несколько перспективных исследований. В предыдущих испытаниях сочетание прегабалина и оксикодона было показано как быстродействующее и безопасное.

М. Garassino и соавт. (2013) изучали эскалации доз при применении комбинации прегабалина и оксикодона. Результаты исследования показали, что доза прегабалина может безопасно пересматриваться. Показано, что если дозу прегабалина увеличивать постепенно, можно достичь использования более высоких доз. В 2013 г. М. Nishihara и соавт. исследовали влияние на боль при резистентном нейропатическом синдроме миртазапина в сочетании с прегабалином. Ученые пришли к выводу, что хотя миртазапин не облегчает боль при монотерапии, при использовании его в комбинации проявлял аддитивный/синергетический эффекты по сравнению с таковыми при применении удвоенной дозы прегабалина. Один из интересных моментов этого исследования состоял в том, что действие комбинации начиналось ранее 1 недели от начала применения. По данным еще одного исследования (М. Lazzari и соавт., 2013), добавление низких доз оксикодона или налоксона к габапентину или прегабалину в комбинированной терапии приводило к успеху лечения при уменьшении частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного



Выводы и перспективы

Согласно новому определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), нейропатическая боль — это «боль, возникающая как прямое следствие поражения или заболевания, влияющего на соматосенсорную систему». Хотя это определение сужает и упрощает представление о нейропатической боли для врачей, диагностика нейропатической онкологической боли занижена, а ее лечение недостаточно эффективно. Поэтому существует острая необходимость в появлении новых подходов к лечению. В рамках рандомизированных контролируемых исследований были изучены несколько вариантов лечения, в результате чего поменялась парадигма лечения нейропатической боли в сторону более целенаправленных и мультимодальных агентов, что, в свою очередь, в будущем может повлиять на развитие терапии нейропатической боли у онкологических больных.

Нейропатическая боль в онкологии трудно поддается лечению и может сохраняться у пациентов даже после успешного завершения лечения онкозаболевания. В отношении терапии боли у онкологических пациентов используется руководство ВОЗ, кроме того, появляется все большее количество доказательств относительно целесообразности применения коаналгетиков.

Сегодня нет достоверных диагностических инструментов, которые позволили бы легко провести дифференциальную диагностику нейропатической боли и могли бы использоваться специалистами в повседневной клинической практике. После постановки диагноза нейропатической боли при злокачественных новообразованиях необходимо назначение опиоидных аналгетиков, антидепрессантов, антиконвульсантов. Клинические преимущества от использования опиоидов и коаналгетиков преобладают над побочными эффектами от их применения.

Арсенал препаратов, которые могут применяться в терапии нейропатической боли, продолжает расширяться, что связано с повышением интереса к изучению механизмов боли. Согласно рекомендациям ВОЗ в терапии нейропатической боли должна применяться соответствующая индукция коаналгетиками. Особое внимание следует уделить комбинированной терапии препаратами, воздействующими на различные патофизиологические механизмы. Такая сочетанная терапия, при допустимом уровне побочных эффектов, позволяет эффективно купировать боль.

Neuropathic cancer pain: what we are dealing with? How to manage it?

OncoTargets and Therapy, Nº 17, April, 2014.

Сокращенный перевод с англ. Катерины Котенко



HOBOCTM

Открыта мутация, связанная с развитием трижды негативного рака грудной железы

По сообщению Медицинского центра при Юго-Западном Техасском университете, обнаружена взаимосвязь между геном (beclin1) и развитием одной из наиболее агрессивных форм рака грудной железы (РГЖ) – трижды негативного варианта заболевания, который наиболее сложно поддается лечению.

Под руководством доктора Beth Levine, директора Центра исследования аутофагии, изучалась связь между агрессивным РГЖ и активностью генов, участвующих в регуляции аутофагии - естественного механизма утилизации ненужных внутренних компонентов клетки.

В рамках эксперимента были проанализированы 3057 случаев РГЖ в отношении уровня экспрессии beclin 1 и гена BRCA1, связанного с наследственным развитием рака груди. Оба этих гена расположены в локусе хромосомы 17q21, ассоциированном с развитием РГЖ. Информация для анализа была получена из проекта Cancer Genome Project в США (1067 случаев) и данных Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium в Канаде и Великобритании (1992 случая).

Обнаружено, что при возникновении заболевания нередко происходит делеция обоих генов. По результатам исследования оказалось, что при низком уровне экспрессии beclin1 риск развития трижды негативного РГЖ был выше в 35 раз.

Как утверждает доктор В. Levine, в исследовании потенциально определен новый сигнальный путь, связанный с развитием РГЖ. Он может быть перспективным в качестве мишени для целенаправленной терапии трижды негативного РГЖ, представляющего наибольшие трудности для лечения.

В настоящее время известны четыре класса препаратов, способных увеличивать активность гена beclin1, которые уже одобрены для лечения других видов рака. К ним относятся ингибиторы связывания beclin1 или BCL-2, ингибиторы протеинкиназы B, а также ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Выявленная взаимосвязь между мутацией в гене beclin1 и развитием трижды негативного РГЖ свидетельствует о целесообразности клинических исследований по изучению эффектов этих групп препаратов при тройном негативном РГЖ.

Источник: UT Southwestern Medical Center.

Расширилось понимание молекулярных механизмов развития рака поджелудочной железы

Исследователи из клиники Мауо (Флорида, США) и Университета г. Осло (Норвегия) выявили молекулу, способствующую трансформации нормальных клеток поджелудочной железы. Ученые предполагают, что ингибирование гена протеинкиназы D1 (PKD1) и белка – продукта этого гена – способно остановить прогрессирование и распространение рака поджелудочной железы и, возможно, даже способствовать обратному преобразованию трансформированных клеток.

Эксперименты были проведены на модели панкреатических клеток, полученных от мыши. Исследователи воздействовали на РКD1, усиливая либо блокируя его активность. Примерно через неделю после стимулирования экспрессии РКD1 ученые наблюдали трансформацию секреторных клеток поджелудочной железы, тогда как блокирование РКD1 привело к снижению формирования подобных кле-TOK.

Результаты серии экспериментов позволили исследователям утверждать, что наличие РКD1 является ключевым фактором в развитии и метастазировании рака поджелудочной железы. Учитывая эти данные, ученые в настоящее время заняты разработкой препарата-ингибитора PKD1.

Сегодня рак поджелудочной железы практически не поддается лечению. Необходима новая стратегия терапии и, возможно, профилактики этого заболевания. Как подчеркнули исследователи, понимание одного из ключевых факторов в развитии этого агрессивного заболевания - это важный шаг в правильном направлении.

Источник: www.news-medical.net

Перевод с англ. Катерины Котенко



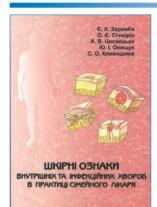
Особливості формування медикаментозної резистентності у хворих на множинну мієлому з урахуванням їх молекулярно-генетичних характеристик: монографія / С.В. Видиборець, Н.Г. Горовенко, Н.І. Костюкова, З.І. Россоха. – К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2014. – 162 с.: табл., іл.

У монографії висвітлено результати досліджень, присвячених визначенню особливостей формування медикаментозної резистентності на першу лінію терапії у хворих на мно-

жинну мієлому шляхом оцінки генетичних маркерів – делеційних варіантів генів GSTT1, GSTM1, GSTP1(A313), MDR1(C3435T) – та клінікогематологічних, лабораторних характеристик.

Отримано дані, що характеризують частоту поліморфізму досліджених генів у хворих на множинну мієлому. На основі отриманих результатів встановлено достовірні маркери зниження 3-річної виживаності та маркери збільшення загальної 5-річної виживаності хворих. Створено достовірну прогностичну модель для оцінки ризику розвитку рефрактерних форм захворювання.

Видання розраховане на науковців, викладачів вищих медичних навчальних закладів, слухачів кафедр системи післядипломної підготовки лікарів та лікарів усіх спеціальностей практичної ланки охорони здоров'я, насамперед гематологів, онкологів, терапевтів, сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, біологів, а також студентів медичних університетів.



Шкірні ознаки внутрішніх та інфекційних хвороб у практиці сімейного лікаря: навчальний посібник / €.Х. Заремба, О.€. Січкоріз, А.Л. Циснецька [та ін.]. – Л., 2014. – 184 с.: іл.

Мета посібника – звернути увагу лікарів на важливість ретельного огляду шкірних покривів та слизових оболонок при обстеженні хворого. Велика кількість захворювань внутрішніх органів та інфекційних хвороб супроводжується ураженнями шкіри та слизових оболонок фізіологічних

отворів. При багатьох загальних захворюваннях перші зміни на шкірі з'являються задовго до появи інших клінічних симптомів, тому важливо правильно та своєчасно діагностувати дерматологічні прояви, які можуть бути єдиним симптомом при ураженні органів і систем організму, що супроводжується різними змінами окремих ділянок шкіри або волосся, нігтів і слизових оболонок. Окремий розділ присвячений змінам шкіри при злоякісних пухлинах внутрішніх органів: легенів, сечового міхура, шийки матки, молочної залози, передміхурової залози.

Представлений матеріал призначений для лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів, онкологів, проктологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, інфекціоністів та фтизіатрів, а також для слухачів вищих медичних навчальних закладів післядипломної

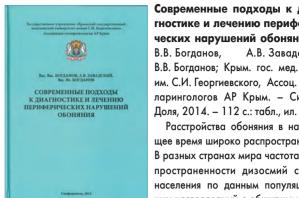


Органосберегающее лечение рака гортани, ротоглотки, их рецидивов и осложнений (руководство) / Р.А. Абизов, В.Г. Андреев, А.А. Белоусова [и др.]; под ред. Д.И. Заболотного [и др.]. – К.: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України», 2014. - 316 с.: табл., ил.

В монографии освещены основные направления, а также новые тенденции развития органосохраняюшего лечения злокачественных опухолей гортани и ротоглотки. Представлены достижения мировой науки

и ряда ведущих научных коллективов Украины и России, работающих в этой области. На большом клиническом материале показана важнейшая роль лучевой, химиолучевой терапии, реконструктивной хирургии и их комбинации в реализации органосохраняющего и функционально восстанавливающего принципа лечения и обеспечения качества жизни больных. С учетом увеличения продолжительности жизни леченных больных особое внимание уделено отдаленным осложнениям лучевой терапии. Издания подобного рода становятся все более необходимыми и актуальными.

Книга предназначена для онкологов, радиологов, оториноларингологов, стоматологов, слушателей факультетов последипломного образования, а также врачей других специальностей, принимающих участие в лечении онкооториноларингологических больных.



Современные подходы к диагностике и лечению периферических нарушений обоняния / А.В. Завадский, В.В. Богданов, В.В. Богданов; Крым. гос. мед. ун-т им. С.И. Георгиевского, Ассоц. отоларингологов АР Крым. – Симф.:

Расстройства обоняния в настоящее время широко распространены. В разных странах мира частота распространенности дизосмий среди населения по данным популяционных исследований с обширными вы-

борками составляет до 19,1%. В Украине отсутствуют сведения о распространенности дизосмий, равно как и современные алгоритмы их диагностики и лечения. Даже крупные лечебные учреждения не всегда имеют возможность осуществлять ольфактометрические исследования или проводят их с помощью устаревших и нестандартизированных методов.

В данном учебно-методическом пособии рассмотрены анатомо-физиологические особенности и методы исследования обонятельного анализатора. Даны определение и классификация синуназальных дизосмий, дизосмий несинуназальной этиологии, в том числе рассмотрены терапевтические, онкологические и инфекционные заболевания, которые могут вызвать нарушения обоняния. Уделено внимание практическим рекомендациям по обследованию и лечению пациентов с нарушениями обоняния.

Пособие предназначено для врачей-интернов, клинических ординаторов, слушателей факультетов последипломного образования, судебно-медицинских экспертов, семейных врачей и врачей других спепиальностей



Радіоімунологічний аналіз в клінічній практиці / Д.С. Мечев, О.І. Москалець, О.С. Бондарук [та ін.]; Нац. мед. акад. пісдядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика [та ін.]. – K., 2014. – 102 c.

Останніми десятиліттями в онкології вивчаються так звані пухлинні маркери - речовини, які утворюються при зміні метаболізму в злоякісно трансформованій клітині. Їх дослідження в клінічній практиці дає змогу диференціювати злоякісні та доброякісні пухлини, визначити стадію захворювання та

вчасно діагностувати рецидив

Широке використання радіоімунологічного та імуноферментного аналізів у клінічній практиці потребує ґрунтовної теоретичної та практичної підготовки лікарів та лаборантів. Навчальний посібник написаний з метою висвітлення основ і принципових можливостей імунохімічних методів дослідження, їх значення в лікувально-діагностичному процесі та інтерпретації отриманих результатів. Також приділяється увага особливостям роботи з діагностичними комплектами, розглянуті аспекти клінічного визначення гормонів, пухлинних маркерів та інших біологічно активних речовин.

Навчальний посібник розрахований на лікарів-слухачів циклів підвищення кваліфікації закладів післядипломної освіти, а також на спеціалістів з радіонуклідної діагностики, лікарів-лаборантів, ендокринологів, онкологів та урологів.



Сучасні аспекти хірургічної корекції гострої кишкової непрохідності та кишкової недостатності / А.Г. Іфтодій, О.В. Білик, В.І. Гребенюк, О.М. Коломоєць. – Чернівці: БДМУ, 2014. – 248 с.: іл.

Монографія присвячена актуальній проблемі – хірургічній корекції гострої кишкової непрохідності та кишкової недостатності. Частота виникнення цієї патології становить приблизно 5 осіб на 100 тис. населення, а у випадку ургентних хірургічних хворих - до 5%. Причиною непрохідності на рівні тон-

кої кишки в 70-75% випадків є злуки черевної порожнини. Часто непрохідність трапляється на рівні товстої кишки, яку в 90% випадків викликають її ракові пухлини, інвагінація та дивертикули. Обтурація непухлинного ґенезу тонкої кишки у 7-10% випадків зумовлена защемленими грижами.

На підставі власних експериментальних та клінічних досліджень авторами розроблені та впроваджені в практику нові методи хірургічного лікування цієї складної патології.

Наукова праця буде корисною для вчених та практичних хірургів, які займаються проблемами невідкладної хірургії.

Подготовлено при поддержке Национальной научной медицинской библиотеки Украины



15 ноября 2014 г.
В г. Киеве при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национального института рака и негосударственной организации Ореп Medical Club состоялся научно-практический семинар «Решение

проблемных вопросов в онкологии.
Взгляд анестезиолога». В рамках форума
заведующий кафедрой анестезиологии
и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская
медицинская академия МЗ Украины», доктор
медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич
Кобеляцкий рассказал о современных
возможностях сбалансированной аналгезии
в онкологии, акцентировав внимание
на значении и возможностях нестероидных
противовоспалительных препаратов (НПВП)
в целом и коксибов в частности.

Роль НПВП в сбалансированной аналгезии

Докладчик напомнил, что сбалансированная (мультимодальная) аналгезия предусматривает одновременное использование двух и более аналгетиков, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватного обезболивания при минимальных побочных эффектах, присущих назначению больших доз аналгетика в режиме монотерапии. В современной онкологической практике мультимодальная аналгезия является методом выбора для обезболивания пациентов, которым проводится хирургическое лечение. Составляющими такого подхода является совместное применение препаратов разных групп: парацетамола, НПВП в сочетании с внутривенным, подкожным, или внутримышечным введением опиоидных аналгетиков и/или использованием методов регионарной аналгезии (у пациентов с болью высокой интенсивности). В качестве адъювантов в рамках сбалансированной аналгезии могут использоваться кетамин, габапентиноиды, дексмедетомидин, лидокаин и кортикостероиды. Такой подход позволяет существенно снизить потребность в применении опиоидных аналгетиков, обладающих рядом побочных эффектов, среди которых для онкологической практики наиболее значимыми являются такие, как угнетение иммунитета и устойчивости к метастазированию, реактивация герпетической инфекции, развитие острой толерантности. Кроме того, опиоиды в высоких дозах могут вызвать гипералгезию. Одним из подходов к снижению количества побочных эффектов (тошноты, рвоты, кожного зуда) является комбинирование опиоидных аналгетиков с различными механизмами действия. Комбинация опиатов с агонистами опиоидных рецепторов также рассматривается как эффективная стратегия аналгезии.

Среди других групп препаратов в составе мультимодального подхода особое место занимают НПВП. Основанием для их применения являются высокая частота развития послеоперационной гипералгезии и наличие закономерной воспалительной реакции на травму. Ограничением традиционных препаратов этой группы считается высокая частота гастродуоденальных поражений. Побочные эффекты НПВП являются клинически важными и могут ограничивать их применение. Выходом из этой ситуации является использование селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2): установлено, что риск развития желудочнокишечных кровотечений при кратковременном их применении соответствует таковому для плацебо.

Для применения ингибиторов ЦОГ-2 в составе мультимодальной аналгезии существует ряд предпосылок. Так, ЦОГ-2 выделяется в тканях в ответ на травму, приводя к продукции простагландинов и повышенной активации ноцицепторов. В свою очередь, развитие периферического воспаления приводит к продукции ЦОГ-2 в ЦНС и дальнейшей болевой сенсибилизации. Таким образом, ЦОГ-2 принимает непосредственное участие в процессах развития периферической и центральной сенсибилизации (Woolf et al., 2000; Samad T.A. et al., 2002). Кроме того, показано, что ингибирование ЦОГ-2 в данном случае важнее, чем ЦОГ-1, и оказывает более выраженный и продолжительный эффект (Lenz M. et al., 2011). Блокаторы ЦОГ-2 могут уменьшать уже существующую центральную сенсибилизацию, независимо от периферических механизмов, которые привели к ее появлению (Koppert W. et al., 2004). Раннее лечение блокаторами ЦОГ-2 позволяет прервать прогрессирование острой и хронической боли (Gottschalk A., Smith D., 2001).

J. Dirks и соавт. (2002) выяснили, что препараты, блокирующие ЦОГ-2, за счет воздействия как на периферическом,

Сбалансированная аналгезия в онкологии

Роль парекоксиба

так и на центральном уровнях могут быть наиболее эффективными в устранении боли при состояниях, когда центральная сенсибилизация играет важную роль, в том числе при устранении послеоперационной боли.

В последние годы все большее значение отводится упреждающей аналгезии как подходу, позволяющему снизить риск развития гипералгезии (избыточного болевого ответа), аллодинии (болевого ответа на безболезненный в норме стимул) и хронизации послеоперационной боли. Согласно S. Aida (2005) существует три критических принципа упреждающего обезболивания:

- применение достаточно глубокой аналгезии во время хирургического вмешательства с блокадой всех видов ноцицептивных стимулов;
- покрытие достаточно широкой области обезболивания, чтобы полностью охватить зону операции;
- обеспечение достаточной протяженности аналгезии, которая должна перекрывать не только интраоперационный период, но и захватывать некоторое время после операции.

Перспективы и преимущества применения парекоксиба

Первым специфическим ингибитором ЦОГ-2, который доступен в инъекционной форме, является парекоксиб натрия. Парекоксиб представляет собой пролекарство, которое после введения в организм человека претерпевает ферментативный гидролиз в печени с образованием активного метаболита вальдекоксиба. Дальнейшим путем его метаболизма является глюкуронидация. Показано, что метаболизм вальдекоксиба осуществляется преимущественно с участием изоформ цитохрома Р450 (СҮРЗА4 и 2С9), но также известен альтернативный путь его метаболизма (СҮР-независимое глюкуронирование), наличие которого рассматривается как дополнительное преимущество. Вальдекоксиб действует как избирательный ингибитор ЦОГ-2 в отношении простагландинов как периферического, так и центрального действия.

По словам докладчика, к настоящему времени накоплены доказательные данные, свидетельствующие о пользе применения парекоксиба в составе мультимодальной аналгезии при хирургическом вмешательстве у больных разного профиля. В частности, однократное использование 40 мг парекоксиба за 30-45 мин до начала операции может быть полезно в абдоминальной хирургии (Вајаі М. et al., 2004). Показано, что парекоксиб повышает эффективность аналгезии морфином и позволяет снизить дозы опиоидов при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (Philip T. et al., 2003).

По данным М. Khalil и соавт. (2004), однократное применение парекоксиба обеспечивает значительное снижение потребности в опиоидных аналгетиках в первые 6 ч после операции. Показано, что и пероральная, и инъекционная лекарственные формы парекоксиба эффективны в лечении послеоперационной боли (Barden J. et al., 2003). При этом парекоксиб имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с опиатами и другими НПВП (Kranke P. et al., 2004).

Парекоксиб не проявляет антитромботического эффекта, что позволяет безопасно использовать данный препарат во время операции, а наличие инъекционной формы позволяет вводить его внутривенно и внутримышечно. Согласно результатам ряда исследований введение парекоксиба до и после хирургического вмешательства предпочтительнее, чем однократное его применение. В то же время однократное введение до операции предпочтительнее, чем однократное использование в послеоперационном периоде (Riest et al., 2007).

Немаловажно, что парекоксиб обеспечивает контроль боли при движении, что создает предпосылки для ранней мобилизации больного и быстрого восстановления физиологических функций в послеоперационном периоде. Между тем опиоиды, в отличие от НПВП, обеспечивают обезболивание только в состоянии покоя. Это подтверждено исследованиями, в которых изучалась динамика спонтанной и индуцированной боли на фоне введения опиоидов и парекоксиба.

Активный метаболит данного препарата вальдекоксиб не ингибирует ЦОГ-1 и практически не оказывает влияния на зависящие от ЦОГ-1 физиологические процессы в тканях, в том числе в слизистой оболочке желудка и кишечника. Благодаря такому избирательному действию частота образования язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки при применении данного препарата ниже, чем на фоне неселективных НПВП, что подтверждено соответствующими исслелованиями.

Некоторые аспекты безопасности терапии ипоп

По словам профессора Ю.Ю. Кобеляцкого, безопасность терапии ингибиторами ЦОГ-2 напрямую зависит от правильного их назначения с учетом перечня возможных противопоказаний. Следует также учитывать, что риск побочных эффектов при применении как традиционных НПВП, так и ингибиторов ЦОГ-2 повышается при почечных нарушениях, гипокалиемии, гипотензии, одновременном использовании нефротоксических препаратов и ИАПФ.

Согласно рекомендациям Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) все препараты из группы НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, противопоказаны не только при заболеваниях ЖКТ (активной пептической язве, кровотечениях, воспалительных заболеваниях кишечника, тяжелой печеночной дисфункции). В перечень противопоказаний также входит застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV), установленная ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и/или патология периферических артерий. Кроме того, данные препараты не применяются при наличии у пациента в анамнезе тяжелых кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, мультиформной эритемы), любых аллергических реакций в анамнезе на аспирин и другие НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2.

Парекоксиб и противоопухолевое воздействие

В последние годы получен ряд обнадеживающих данных, свидетельствующих об антиканцерогенной активности селективных ингибиторов ЦОГ-2 и парекоксиба в частности. Так, установлено, что интрамуральное ингибирование ЦОГ-2 потенцирует GM-CSF-иммунотерапию против опухолей головного мозга в более низких лозах, чем системное введение. Эти данные предполагают центральную роль ЦОГ-2 во время иммунотерапии и позволяют рассматривать уровень интрамуральной ЦОГ-2 как первичную цель лечения (Eberstal S. et al., 2014). Показано, что применение ПОС-5 ингибитора в значительной мере потенцирует эффект иммунотерапии экспериментальной мультиформной глиобластомы (Eberstal S. et al., 2012). Как свидетельствуют результаты этого исследования, при лечении опухолей мозга парекоксиб может дополнять иммунотерапию. В данном случае исследование уровня плазменного α-интерферона может быть использовано для определения силы иммунного ответа. В экспериментальном исследовании S. Santander и соавт. (2012) индометацин и парекоксиб подавляли рост ксенотрансплантатов человеческой эзофагеальной аленокарциномы. Эти данные демонстрируют потенциальную роль НПВП или селективных ингибиторов ЦОГ-2 в химиотерапии опухолей данного типа.

Введение парекоксиба после TSPP-опосредованной фотодинамической терапии продемонстрировало обнадеживающий противоопухолевый эффект, ведущий к увеличению уровня некроза и апоптоза в опухолевых тканях в эксперименте. Авторы исследования делают вывод, что использование парекоксиба после облучения может улучшить результаты фотодинамической терапии (Popescu T. et al., 2014).

А. Pandazi и соавт. (2010) указывают, что введение парекоксиба до хирургического разреза в сравнении с его использованием после разреза не только снижало потребление морфина без влияния на побочные эффекты, но и уменьшало продукцию интерлейкина-6 через 24 ч после операции по поводу колоректального рака.

В настоящее время считается, что сниженная экспрессия остеопонтина посредством блокады NR4A2 и сигнального пути Wnt — важный компонент противоопухолевой активности ингибиторов ЦОГ-2. Эти факторы могут в перспективе рассматриваться как терапевтические мишени для лечения рака кишечника (Zagani R. et al., 2009).

Решение проблемы адекватного обезболивания в онкологии заключается в комплексном понимании процессов ноцицепции, антиноцицепции и канцерогенеза, что позволяет благодаря использованию индивидуальных схем сбалансированной аналгезии перейти от симптоматической терапии к обезболиванию, основанному на механизме развития и поддержания боли, и что особенно важно — повлиять на онкологический исход. Значимую роль в мультимодальном подходе к обезболиванию играют ингибиторы ЦОГ-2.

Подготовила Катерина Котенко



Ю.В. Витрук, к.м.н., Национальный институт рака, г. Киев

Современные стандарты диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Согласно рекомендациям рабочей группы по вопросам диагностики и лечения рака предстательной железы Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU; 2008) кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) подразумевает биохимическую и радиологическую прогрессию опухолевого процесса у пациентов, имеющих кастрационные уровни тестостерона (<50 нг/мл или 1,7 нмоль/л). При этом биохимическая прогрессия характеризуется тремя последовательными повышениями уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови с интервалом определения не менее 1 нед, два из которых на 50% превышают надир (минимальное значение ПСА, достигнутое в результате гормональной терапии), при уровне ПСА >2 нг/мл. В свою очередь, радиологическая прогрессия констатируется при появлении двух и более метастатических очагов в костях (по данным остеосцинтиграфии), обнаружении новых очагов в мягких тканях или их увеличении в размерах согласно Критериям оценки ответа солидной опухоли на лечение (RECIST).

Установлено, что выживаемость пациентов с КРРПЖ может варьировать в широком диапазоне: от 9-12 мес при массивном метастатическом поражении и повышении уровня ПСА (независимо от наличия клинических симптомов заболевания) до 24-27 мес в группе больных, у которых диагностируется изолированное увеличение сывороточной концентрации ПСА на фоне отсутствия метастазов.

Причиной формирования КРРПЖ становится нарушение регуляции и функционирования андрогенных рецепторов (АР) и связанного с ними сигнального пути. АР относятся к семейству ядерных транскрипционных факторов, в которое также входят рецепторы ретиноидных и тиреоидных гормонов, рецептор для витамина D₃ и рецепторы-«сироты». После связывания АР с дигидротестостероном инициируется процесс трансформации рецептора в транскрипционный фактор – образование комплекса из двух лигандсвязанных фосфорилированных молекул АР с одновременным отщеплением белка теплового шока. После этого транскрипционный фактор транслоцируется в ядро, где связывается со специфичным участком ДНК, что сопровождается активацией генов и интенсификацией процесса синтеза белка.

В основе формирования резистентности лежат мутации, амплификации и эпигенетические модификации гена АР, гиперэкспрессия, сращение АР, изменение их активности под действием коактиваторов и корепрессоров, а также лиганднезависимая активация АР факторами роста (эпидермальным, инсулиноподобным), HER2/neu (трансмембранным гликопротеином, являющимся представителем семейства рецепторов эпидермального фактора роста), интерлейкином-6 и витамином D, реализуемая через митоген-активируемую протеинкиназу

(МАРК) и фосфоинозитол-3-киназу (РІЗК), активирующую серин-треонинкиназу (Акt). Доказано, что при КРРПЖ, в отличие от локализованного рака простаты, мутации регистрируются одновременно в 9 различных генах и еще 3 дополнительных, роль которых в развитии этого заболевания в настоящее время не уточнена.

Преобладание тех или иных генных мутаций имеет ключевое значение для выбора стратегии лечения пациентов с КРРПЖ. В частности, S. Carreira и соавт. (2014) показали, что при проведении биопсии предстательной железы на начальных стадиях развития рака простаты обнаруживается только 1 вид опухолевых клеток, тогда как при переходе заболевания в КРРПЖ в кровеносном русле больных циркулирует гетерогенный по структуре геномный материал, чувствительность отдельных клеточных клонов которого к лекарственным препаратам варьирует в широком диапазоне.

На сегодняшний день в лечении пациентов с КРРПЖ используют несколько групп препаратов: селективные ингибиторы фермента 17α-гидроксилазы/ С17,20-лиазы (СҮР17), являющегося изоформой цитохрома Р450 и принимающего участие в биосинтезе андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы (абиратерон); противоопухолевые препараты растительного происхождения из группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел); ингибиторы АР (энзалутамид); иммунопрепараты (активированная клеточная вакцина, в состав которой входит комплекс антигенов предстательной железы и простатической кислой фосфатазы, конъюгированных с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором [PAP-GM-CSF] — сипулейцел-Т) радиофармацевтические средства

(радиоизотоп радий-223 дихлорид). Алгоритм лечения пациентов, у которых определяется повышение уровня ПСА после проведения гормональной терапии, рекомендованный EAU в 2014 г., представлен на рисунке 1.

Важно отметить, что в настоящее время онкоурологами из разных стран мира ведется активное изучение эффективности и безопасности современных химиотерапевтических и таргетных препаратов, которое играет важнейшую роль в разработке оптимальной стратегии ведения пациентов с КРРПЖ. Так, P.F. Schelhamтег и соавт. (2013), проанализировав показатели общей выживаемости у пациентов с метастатическим КРРПЖ, получавших в ходе исследования ІМРАСТ в качестве первой линии терапии плацебо или сипулейцел-Т (3 инфузии с интервалом не менее 2 нед), показали, что к середине наблюдения (34 мес) общая выживаемость больных, принимавших сипулейцел-Т, достоверно превосходила таковую в группе плацебо: 25,8 против 21,7 мес. При этом лучшие показатели выживаемости на фоне приема сипулейцела-Т регистрировались у пациентов с низким риском (уровень ПСА уменьшался на 13 нг/мл по отношению к исходному). В другом исследовании (COU-AA-302) сравнивалась эффективность первой линии лечения метастатического КРРПЖ на основе абиратерона в комбинации с преднизолоном и монотерапии преднизолоном у пациентов со средней степенью выраженности симптомов или бессимптомным течением заболевания (D.E. Rathkopf et al., 2014). Оказалось, что к моменту достижения медианы наблюдения (27,1 мес) улучшение показателей выживаемости без признаков радиологической прогрессии заболевания и общей выживаемости было более значимым у пациентов, получавших абиратерон



Ю.В. Витрук

(медианы выживаемости: 16,5 против 8,2 мес и 35,3 против 30,1 мес соответственно). Интересные результаты были получены в III фазе двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования PREVAIL, в котором сравнивалась эффективность аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), комбинируемых с энзалутамидом или плацебо в лечении пациентов с метастатическим КРРПЖ, не проходивших химиотерапию. Использование энзалутамида в комбинации с ГнРГ сопровождалось увеличением показателя медианы выживаемости в сравнении с плацебо (32,4 против 30,2 мес соответственно).

Отдельное внимание необходимо уделить эффективности таксанов в лечении пациентов с КРРПЖ, поскольку среди вышеперечисленных препаратов только они официально зарегистрированы в Украине. В 2004 г. І. Г. Таппоск и соавт. провели исследование (ТАХ 327), направленное на изучение возможности использования преднизолона в комбинации с доцетакселом (75 мг/м 2 один раз в 3 нед и 30 мг/м 2 еженедельно) или митоксантроном $(12 \, \text{мг/м}^2 \, \text{один раз в 3 нед}) \, \text{в качестве}$ средств первой линии терапии метастатического КРРПЖ. Анализ результатов этого наблюдения показал, что медиана общей выживаемости была наибольшей в группе больных, получавших преднизолон (5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с доцетакселом (75 мг/м 2 один раз в 3 нед) и составила 19,2 мес. При этом медиана выживаемости у пациентов, у которых удвоение концентрации ПСА происходило в более позднем периоде заболевания (>6 мес), была большей (в течение 25 мес против 13,3 мес) в сравнении с больными, имеющими более агрессивный характер



Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов, у которых определяется повышение уровня ПСА после проведения гормональной терапии

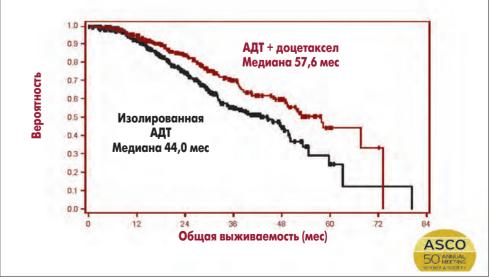


Рис. 2. Первичная конечная точка: общая выживаемость

прироста ПСА (удвоение в течение первого месяца). Таким образом, снижение ПСА ≥30% на фоне проведенной химиотерапии показало себя в качестве лучшего опосредованного предиктора выживаемости пациентов. Фебрильная нейтропения регистрировалась всего у 3% больных, получавших лечение доцетакселом, и у 2% пациентов, принимавших митоксантрон, что указывало на эффективность и хорошую переносимость исследуемых препаратов. Учитывая то, что назначение доцетаксела ассоциировалось со снижением риска смерти больных на 21%, существенно увеличивало долю пациентов с КРРПЖ, проживших ≥3 лет. в сравнении с митоксантроном (18,6 против 13,5%), а также улучшало качество их жизни, авторы исследования предложили рассматривать 3-недельный режим терапии на основе доцетаксела в качестве стандарта лечения КРРПЖ.

Принимая во внимание результаты исследования ТАХ 327, а также ряда других наблюдений, подтвердивших эффективность доцетаксела (75 мг/м² один раз в 3 нед) в лечении пациентов с КРРПЖ, этот препарат был признан экспертами EAU, Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN, США) стандартом первой линии терапии метастатического КРРПЖ. При этом в ходе многочисленных исследований было установлено, что добавление к доцетакселу других противоопухолевых препаратов (бевацизумаба, афлиберцепта, атрасентана, кальцитриола, дазатиниба и др.) не приводило к повышению эффективности терапии.

В то же время необходимо помнить, что, несмотря на применение современных противоопухолевых средств, количество пациентов с КРРПЖ, не ответивших на лечение препаратами первой линии терапии, по-прежнему остается достаточно большим, что диктует необходимость разработки новых подходов к лечению данной категории больных. Так, анализ результатов исследования СОU-AA-301 (В. Мопtgomery, 2014), в котором изучалась возможность использования преднизолона и его комбинации с абиратероном в

качестве второй линии лечения метастатического КРРПЖ у пациентов, не ответивших на химиотерапию доцетакселом, показал, что добавление в схему лечения абиратерона способствовало увеличению медианы общей выживаемости больных в сравнении с монотерапией преднизолоном (13,4 против 9,3 мес соответственно). В другом исследовании (ALSYMPCA, 2013) С. Parker и соавт. анализировали эффективность радия-223 дихлорида в лечении пациентов с КРРПЖ, не ответивших на химиотерапию. В ходе данного наблюдения было установлено, что добавление к стандартной терапии радия-223 дихлорида позволило уменьшить выраженность болевого синдрома на 29-75%, а также ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов, удлинением периода до появления первых симптомных метастазов в костной ткани и нарастания уровня ПСА в сравнении с плацебо. В частности, медиана выживаемости больных на фоне применения радия-223 дихлорида в дозе 25, 50 и 80 кБк/кг (3 инъекции с интервалом в 6 нед) составила 548, 569 и 604 дня соответственно. Схожие результаты были получены F. Saad в исследовании AFFIRM в отношении другого препарата: энзалутамид (160 мг два раза в сутки) в качестве второй линии терапии КРРПЖ превосходил плацебо в отношении показателей выживаемости пациентов (18,4 против 13,6 мес), а также достижения ими вторичных конечных точек (снижения ПСА на ≥50%, улучшения качества жизни, времени до прогрессии ПСА, выживаемости без радиологической прогрессии заболевания и формирования костных метастазов).

Значительный интерес представляют результаты исследования TROPIC, в котором 755 пациентов с доцетакселрезистентным метастатическим КРРПЖ были рандомизированы на 2 группы: в первой больным был назначен преднизолон (10 мг/сут) в сочетании с кабазитакселом (25 мг/м² каждые 3 нед), во второй — преднизолон в аналогичной дозировке в комбинации с митоксантроном (12 мг/м² каждые 3 нед). Анализ полученных данных показал, что кабазитаксел был более эффективным в сравнении с митоксантроном в отношении показателей общей выживаемости пациентов (медиана общей выживаемости

15,1 против 12,7 мес), общей 2-годичной выживаемости (28 против 17% выживших), а также медианы выживаемости без прогрессии заболевания (2,8 против 1,4 мес соответственно). При этом побочные явления ≥3 степени несколько чаще регистрировались в группе кабазитаксела и были представлены нейтропенией (82 против 58%), фебрильной нейтропенией (8 против 1%) и диареей (6 против 1% соответственно). Кроме этого в начале лечения у пациентов, получавших кабазитаксел, отмечалось повышение уровня ПСА, не ухудшавшее показателей выживаемости. Это говорит о том, что увеличение уровня ПСА в первые 12 нед лечения таксанами может быть проигнорировано при оценке ответа больных на лечение. В свою очередь, в настоящее время назначение абиратерона после энзалутамила, а также энзалутамида после абиратерона считается нецелесообразным ввиду плохого ответа опухоли на лечение (K. Fizazi, 2012; Y. Loriot, 2013; K.I. Noonan, 2013; A. Schrader, 2014; D. Bianchini, 2014; F.B. Thomsen, 2014; S. Badrising, 2014).

В 2014 г. Di Lorenzo и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа, посвященного изучению возможности использования кабазитаксела и абиратерона у пациентов с метастатическим КРРПЖ, не ответивших на терапию доцетакселом. В проведенном исследовании у больных, принимавших кабазитаксел в качестве второй линии терапии после доцетаксела, показатель общей выживаемости был большим в сравнении с таковым на фоне использования новых АР-таргетных препаратов (абиратерона, энзалутамида). В то же время назначение абиратерона в аналогичном режиме не приводило к снижению уровня ПСА, радиологическому или клиническому улучшению. Схожие результаты ранее были получены S. Oudard и соавт. (2013), пришедшими к выводу, что предварительное применение доцетаксела ≥2 линий, абиратерона после кабазитаксела и снижение уровня ПСА более чем на 30% в течение терапии кабазитакселом могут служить маркером лучшей выживаемости пациентов. Schadia и соавт. (2013), рассмотрев различные варианты назначения доцетаксела, кабазитаксела и абиратерона, установили, что для повышения общей

2 типа), формируя слитый ген TMPRSS2-ERG, оказывающий влияние на экспрессию AP. В частности, Antonarakis (2014) указывает на то, что медиана общей выживаемости у AR-V7-позитивных пациентов, получающих лечение абиратероном или энзалугамидом, меньше таковой в группе AR-V7-негативных больных (9,9 против 16 мес соответственно).

Обобщенные результаты применения рассмотренных препаратов в качестве первой и второй линий терапии метастатического КРРПЖ представлены в таблице.

Говоря о возможностях лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (ранее не получавших гормональную терапию), отдельное внимание необходимо уделить результатам исследования CHAARTED (Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer), посвященного сравнению эффективности двух схем лечения пациентов с метастатическим РПЖ: стандартной андрогендепривационной терапии (АДТ) и ее сочетания с доцетакселом. В ходе анализа полученных данных было установлено, что добавление к АДТ доцетаксела ассоциировалось с улучшением общей выживаемости пациентов на 13,6 мес (рис. 2), выживаемости при различной интенсивности метастазирования (рис. 3), а также большей частотой достижения больными вторичных конечных точек. В частности, на фоне применения доцетаксела большее количество пациентов достигли уровня ПСА <0,2 нг/мл через 6 мес терапии в сравнении с лицами, получавшими изолированную АДТ (27,5 против 14%), при этом медиана до развития КРРПЖ в группе доцетаксела была большей (20,7 против 14,7 мес), как и медиана клинического и радиологического прогрессирования заболевания (32,7 против 19,8 мес). Таким образом, у мужчин с гормоно-чувствительным РПЖ при комбинированном применении стандартной АДТ и 6 курсов лечения доцетакселом отмечается достоверное улучшение общей выживаемости в сравнении с проведением только АДТ. Преимущества лечения у пациентов с высокой интенсивностью метастазирования очевидны и оправдывают получаемую медикаментозную нагрузку.



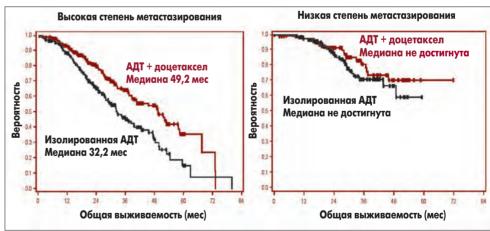


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с гормоночувствительным РПЖ с разной степенью метастазирования

выживаемости больных метастатическим КРРПЖ, получающих указанные препараты, кабазитаксел должен назначаться в составе второй линии терапии.

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что резистентность метастатического КРРПЖ к абиратерону и энзалутамиду может быть связана с избыточной экспрессией АР, СҮР17, наличием AR-V7 (одного из вариантов матричной РНК, кодирующей структуру АР) и ERG (онкогена, ответственного за синтез одноименного белка, выполняющего функцию транскрипционного фактора). При этом у 50% пациентов с раком предстательной железы ERG соединяется с геном TMPRSS2 (кодирует структуру трансмембранной сериновой протеазы

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что короткий ответ на первичную АДТ может считаться предиктором низкой эффективности предстоящей терапии АР-таргетными препаратами. Лучших показателей выживаемости в группе больных раком предстательной железы с высокой степенью метастазирования можно добиться за счет применения доцетаксела, тогда как при метастатическом КРРПЖ перед проведением лечения необходимо дообследовать пациента на предмет выявления факторов резистентности к действию АР-таргетных препаратов.

Е.О. Стаховський, д.м.н., професор, ДУ «Національний інститут раку», м. Київ

Раціоналізація терапії нирковоклітинної карциноми

продовж останніх 8 років спостерігається кардинальна зміна підходів до лікування метастатичної нирковоклітинної карциноми (мНКК), що пов'язано з поглибленням розуміння молекулярних основ захворювання. Однак паралельно з розширенням вибору варіантів лікування виникає питання: яким чином можна максимально збільшити переваги для пацієнта, ґрунтуючись на існуючих сьогодні можливостях?

Нирковоклітинні карциноми становлять 2-3% в загальній структурі новоутворень у дорослих та близько 85-97% від усіх первинних злоякісних пухлин нирок. У загальній структурі онкологічних захворювань НКК є сьомою за поширеністю формою раку у чоловіків і дев'ятою – у жінок [1]. Захворюваність на НКК різних стадій збільшилася за останні декілька років, що зумовлює постійне зростання смертності з розрахунку на одиницю населення. Згідно зі статистичними даними щорічний приріст захворюваності на НКК сягає 2-2,5%. Приріст цього показника принаймні частково пов'язаний із широким впровадженням сучасних методів візуалізації (ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії, ядерномагнітного резонансу), що дозволяють виявляти безсимптомні новоутворення. Проте поширеність запущених форм НКК також продовжує збільшуватися, що свідчить про існування «істинного» приросту захворюваності.

У всьому світі щороку налічується близько 209 тис. нових випадків НКК і 102 тис. смертей. У 2012 р. у Європейському Союзі зареєстровано 84 400 нових випадків НКК і 34 700 смертей, пов'язаних із цим захворюванням.

Загалом у Європі до початку 90-х років минулого століття спостерігалося зростання загального рівня смертності від НКК, потім він стабілізувався або почав знижуватися, що пов'язують із появою нових методів лікування [1].

За даними Національного канцерреєстру, за останні десятиріччя в Україні також спостерігалося зростання захворюваності на нирковоклітинний рак. Зокрема, за інформацією Національного інституту раку, в Україні показник захворюваності серед чоловіків у 1997 р. становив 10,1 випадку на 100 тис. населення, а у 2009 р. − 13,6 випадку на 100 тис. населення. Серед жіночого населення в 1997 р. показник захворюваності становив 6,2 випадку на 100 тис. населення, а у 2009 р. -8,1 випадку на 100 тис. населення. 3-поміж осіб, які вперше захворіли у 2009 р., I-II стадію мали 45,7%, III -28,3%, IV – 21.6% пацієнтів [2].

Слід зазначити, що рівень виявлення пухлин нирок під час профілактичних оглядів в Україні низький і становить близько 13,7%. Приблизно у 30% пацієнтів на момент діагностики захворювання вже наявні віддалені метастази, і навіть після радикального хірургічного лікування у 20-30% випадків захворювання прогресує.

Це підкреслює актуальність розвитку підходів до медикаментозної терапії мНКК, зокрема застосування таргетних препаратів.

Активне і пасивне куріння є встановленим фактором ризику для НКК, а також гіпертонії. Вірогідно, НКК частіше зустрічається у пацієнтів з ожирінням, термінальною стадією ниркової недостатності, набутою кістозною хворобою нирок і туберозним склерозом. Приблизно 2-3% НКК є спадковими; описано декілька аутосомно-домінантних синдромів, кожен з яких має чітку генетичну основу і фенотип, найбільш поширеним з яких є захворювання Хіппеля-Ліндау. Підраховано, що індивідуальний ризик розвитку раку нирки коливається в межах 0,8-1,4% залежно від статі та наявності факторів ризику. В останні роки відкрито багато нових генів, пов'язаних із розвитком НКК (наприклад, PBRM1, SETD2, BAP1). Роль цих генів у патогенезі захворювання, а також можливості використання в якості прогностичних біомаркерів сьогодні активно досліджуються [1].

Ще 8 років тому існувала значна незадоволена потреба в лікуванні мНКК – єдиним доступним методом була імунотерапія, на тлі якої тільки у невеликої частини хворих (близько 5%) спостерігався вплив на довгостроковий результат лікування. Відтоді підходи до терапії мНКК стрімко розвивалися; завдяки появі нових можливостей для першої, другої і третьої лінії терапії довгострокова виживаність пацієнтів стала реальною метою. Як наслідок, фокус уваги вчених і клініцистів змістився з пошуку нових можливостей лікування на максимальне покращення довготривалих перспектив для кожного окремого пацієнта, чому сприяла поява можливості вибору оптимальної терапії з урахуванням результатів клінічних досліджень і світового клінічного досвіду [3].

Істотне збільшення тривалості життя хворих стало можливим завдяки ретельному підбору препарату і дозування для кожного окремого пацієнта у поєднанні з ефективним

обліком, профілактикою і корекцією несприятливих подій. Як у сучасних реаліях якнайкраще використати останні результати клінічних досліджень і власні клінічні спостереження, визначаючи найбільш оптимальні терапевтичні послідовності для хворих [4]?

Останнім часом дедалі більшого поширення в практиці онкоуролога набувають таргетні препарати, здатні блокувати процес васкуляризації на різних рівнях. Мішені дії таргетних препаратів неспецифічні, вони визначаються в нормальних клітинах і тканинах організму, забезпечуючи їх фізіологічні функції (ріст, диференціацію, репарацію тощо). Таким чином, токсичний спектр таргетної терапії визначається механізмом дії і розподілом препарату в організмі, дозою і тривалістю його застосування, а також періодом напіввиведення лікарського засобу. Сунітиніб - інгібітор тирозинкіназ для перорального застосування, який впливає на всі відомі види рецепторів до PDGF i VEGF (VEGFR, PDGFR-α, PDGFR-β, с-КІТ і FLТ-3), що беруть участь у процесі росту пухлини, патологічному ангіогенезі та утворенні метастазів. Йому властива інгібуюча активність відносно понад 80 кіназ, причому активність основного метаболіту була схожою з такою сунітинібу. На експериментальних моделях різних пухлин сунітиніб продемонстрував здатність пригнічувати ріст пухлини або її регресію та/або розвиток метастазів. Сунітиніб забезпечує інгібування росту пухлинних клітин, що експресують дерегульовані цільові тирозинкінази (PDGFR, RET або KIT) in vitro та PDGRFβ- i VEGRF2-залежний ангіогенез in vivo.

Починаючи з 2007 року сунітиніб схвалений у країнах ЄС у якості першої і другої ліній терапії поширеного раку нирки і нині рекомендований та активно застосовується в повсякденній практиці при лікуванні пацієнтів зі сприятливим і проміжним прогнозом захворювання за критеріями МЅКСС (Меморіальний онкологічний центр Слоана-Кетеринга, США) [5, 6].

За результатами дослідження ІІІ фази, у якому порівнювали сунітиніб з інтерфероном-α (ІФН-α), медіана загальної виживаності виявилася вищою в групі сунітинібу, ніж у групі, що отримувала терапію ІФН-α (26,4



Е.О. Стаховський

проти 21,8 міс відповідно; відношення ризиків 0,821; 95% довірчий інтервал 0,673-1,001; р=0,051) згідно з первинним нестратифікованим аналізом. За даними стратифікованого аналізу, ВР становило 0,818 (95% ДІ 0,669-0,999; р=0,049). У групі інтерферону 33% пацієнтів отримували сунітиніб, а 32% інші препарати, що інгібували сигнальний шлях ендотеліального фактора росту після припинення дослідження. Медіана виживаності без прогресування становила 11 міс для сунітинібу порівняно з 5 міс для інтерферону (р<0,001). Частота об'єктивної відповіді на лікування становила 47% для групи сунітинібу порівняно з 12% для групи І Φ Н- α (p<0,001). Серед несприятливих лікарських подій 3 класу, пов'язаних із терапією сунітинібом, найчастіше повідомлялося про розвиток гіпертензії (12%), випадки астенії (11%), діареї (9%) і долонно-підошовного синдрому (9%) [5, 7].

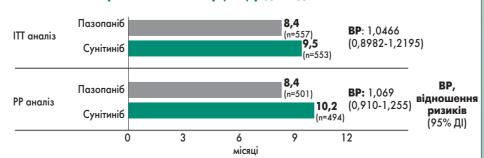
На сьогодні для лікування пацієнтів із метастатичною НКК існує декілька таргетних препаратів, які схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). У зв'язку з цим вибір того чи іншого препарату має ґрунтуватися на результатах прямого порівняння. Зважаючи на той факт, що сунітиніб традиційно розглядають як стандарт першої лінії терапії, доцільно проводити порівняння між сунітинібом і пазопанібом. Обидва препарати розглядаються як пероральні інгібітори ендотеліального фактора росту і мають схожі показники щодо виживання без прогресування (ВБП) [8].

Раніше були опубліковані дані рандомізованого дослідження III фази COMPARZ, присвяченого порівнянню сунітинібу і пазопанібу, за участю 1110 раніше не лікованих пацієнтів з мНКК. У дослідженні не показано статистично значущих відмінностей щодо ВБП між пазопанібом і сунітинібом. Також у звіті наголошено на більш сприятливих показниках щодо безпеки лікування та якості життя на тлі терапії пазопанібом порівняно із застосуванням сунітинібу [8]. Висновки, зроблені в цьому дослідженні, заслуговують на критичну оцінку його дизайну.

Так, під час intention-to-treat (ІТТ) аналізу медіана ВБП становила 8,4 міс порівняно з 9,5 міс відповідно (співвідношення ризиків 1,05; 95% ДІ 0,90-1,22), тим самим задовольняючи попередньо встановлений критерій «не меншої ефективності» (верхня межа 95% ДІ <1,25) [8, 9].

Водночас, згідно з даними Незалежного спостережного комітету (IRC), у per-protocol (PP) аналізі пазопаніб за показником ВБП не досягнув значення «не меншої ефективності»





порівняно із сунітинібом, що було визначено як протоколом дослідження (<1,25), так і ЕМА (<1,22). В аналізі РР показник ВБП становив 8,4 і 10,2 міс для пазопанібу і сунітинібу відповідно (відношення ризиків 1,069; 95% ДІ 0,910-1,255) [8, 9].

Передусім слід визнати, що ефективність лікування оцінювалася при найгірших можливих термінах для пацієнтів, які отримували лікування сунітинібом, а саме після двотижневої перерви у прийомі препарату, який збігається з прогресією пухлини у 10% хворих [10].

Натомість у вихідному дослідженні III фази, у якому порівнювалися сунітиніб та інтерферон, оцінку ефективності було здійснено через 4 тижні від початку лікування [7]. Різні терміни оцінки ефективності лікування, можливо, зумовили передчасне визначення прогресування захворювання (Response Evaluation Criteriain Solid Tumors criteria), хоча пухлина, як і раніше, могла виявляти чутливість до сунітинібу. Дійсно, пацієнти, рандомізовані у групу сунітинібу в дослідженні COMPARZ, продемонстрували гіршу медіану ВБП (9,5 проти 11 міс) і гірший рівень відповіді на лікування (25 проти 47%), ніж пацієнти в основному дослідженні III фази, в якому вивчалася ефективність сунітинібу. Це спостереження, ймовірно, також сприяло визначенню менш сприятливого профілю якості життя (HRQOL) в дослідженні [10].

Зокрема, як відомо, пік токсичності спостерігається після 4-тижневої терапії сунітинібом, при цьому зменшення кількості й ступеня вираження несприятливих подій реєструють упродовж 2-тижневої перерви в лікуванні. Доцільність вибору часу для оцінки безпеки й переносимості терапії також може бути поставлена під питання з огляду на інтермітуючий режим прийому сунітинібу і безперервний режим для пазопанібу [10].

Таким чином, будь-яке клінічне дослідження має підлягати критичному аналізу, а його результати — інтерпретуватися на підставі незалежної експертної оцінки. Зважаючи на це, Французький комітет з відкритості інформації (FTC) щодо дослідження COMPARZ постановив: «У зв'язку зі встановленим порогом на основі аналізу неможливо зробити висновок про те, що критерію «відсутність переваги» між двома препаратами було досягнуто» [11]. Пан-Канадський експертний комітет з онкологічних препаратів (pERC) також зробив висновок щодо результатів дослідження: «pERC врахував можливі невідповідності між ІТТ і РР аналізами і тому не впевнений, що можна однозначно зробити висновок про «відсутність переваги «між двома препаратами» [12]. Обидва комітети поставили під сумнів інтерпретацію оцінок якості життя без клінічно значущих відмінностей, що спостерігалися у будь-якій з використаних анкет.

Надійні дані багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. а також багаторічний світовий клінічний досвід підтверджують доцільність застосування сунітинібу в лікуванні мНКК у якості опорного стандарту першої лінії терапії з рівнем доказовості ІА для пацієнтів з метастатичною формою НКК.

Сунітиніб має добре вивчений профіль безпеки; більшість побічних реакцій можуть бути ефективно керовані за допомогою різних підходів, а оптимізація дози і тривалості лікування – сприяти збільшенню виживаності пацієнтів і досягненню максимальної якості життя. При цьому накопичений досвід застосування сунітинібу дозволяє говорити про побічні реакції, такі як гіпертензія, долонно-підошовний синдром, тромбоцитопенія, як про можливі предиктори ефективності препарату в лікуванні мНКК [13]. Це дає змогу і лікареві, і пацієнтові поглянути на терапію сунітинібом під іншим кутом і тим самим досягти максимальної ефективності лікування та високого рівня комплаєнсу.

Література

- 1. Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку: Методичні рекомендації / MO3 України. — Київ, 2011.
- 2. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / Національний інститут раку. — № 15. — Київ, 2014.
- 3. Schmidinger M., Larkin J., Porta C. Evidence and experience for the management of metastatic renal cell carcinoma // EJC supplement S11 (2013) 1-8
- 4. Oudard S., Beuselinck B., Decoene J. et al. Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma // Cancer Treatment Reviews 37 (2011) 178-184.
- 5. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated Results for sunitinib compared with interferon alfa fain patients with Metastatic renal cellcarcinoma. J ClinOncol 2009; 27: 3584-90.
- 6. EPAR summary for the public [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/ docs/en GB/document library/EPAR _Summary_for_the_public/human/000687/ WC500057689.pdf
- 7. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // NewEngl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 115-124.
- 8. Robert J. Motzer M.D., Thomas E. Hutson et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med 2013; 369: 722-731.

- 9. GSK clinical study report. GSK Ltd. COMPARZ study results. Accessed September 2013 [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_comp_list.jsp?compound=pazop anib&studyType=All&phase=All&population=All&mar-
- keting=All
 10. Sun M., Trinhb Q.-D., Perrotte P. et al. Re: Pazopanib Versus Sunitinib in Metastatic Renal-cell Carcinoma. European Urology 2014; 65: 1010-1015.
- 11. Transparency Committee Opinion on pazopanib. Haute Autoritede Sante. Translated by Pfizer. 26 June 2013. Accessed September 2013 [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c 1623661/fr/votrient?xtmc=&xtcr=1
- 12. Initial Recommendation for Pazopanib Hydrochloride (Votrient). Resubmission for metastatic renal cell carcinoma // pERC meeting: June 20, 2013 [Електронний pecypc]. - Режим доступу: http://www.pcodr.ca/.
- 13. Rautiola J., Donskov F., Peltola K. et al. Sunitinibinduced hypertension, neutropenia and thrombocytopenia as predictors of good prognosis in metastatic renal cell carcinoma patients. BJU Int. 2014 Sep 23.

Стаття надрукована за підтримки Представництва «Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні WUKSUT0315020





ЕФЕКТИВНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ

НПП3

Сутент затверджений для:

• Першої лінії терапії мНКК з підтвердженою ефективністю відповідно до показників:

 $BB\Pi - 11 \text{ mic.}$, 3B - 26.4 mic., $40B - 47\%^{1}$

- Лікування СПТТ, після неефективної терапії іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості, що демонструє 4-х кратне збільшення медіани часу до прогресії порівняно з плацебо²
- Лікування неоперабельних / метастатичних, добре диференційованих НППЗ з прогресуванням захворювання у дорослих, що показує збільшення ВБП вдвічіз

мНКК — метастатична нирково-клітинна карцинома, СПТТ — стромальні пухлини травного тракту, НППЗ — нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

ВБП – виживаність без прогресії. ЗВ – загальна виживаність. ЧОВ – частота об'єктивної відповіді

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

нніб), капсули по 12,5мг, 25мг, 37,5мг або 50 мг. По 7 капсул у блістері,по 4 блістери у картонній коробці РУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.





В.М. Копчак, д.м.н., професор, О.В. Дувалко, к.м.н., I.В. Хомяк, д.м.н., професор, К.В. Копчак, к.м.н., О.О. Зубков, відділ хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ

Хірургічне лікування пухлин загальної жовчної протоки

Рак загальної жовчної протоки (ЗЖП) уперше описали німецькі дослідники Durand i Fardel у 1840 р. Попри понад 170-річну історію діагностики та лікування раку позапечінкових жовчних проток ці питання і зараз є актуальними та недостатньо вивченими. Резектабельність пухлин ЗЖП становить 30-80% випадків, летальність після радикальних операцій менша (1,6-7,4%), ніж після паліативних (3,8-18,4%) [1-3, 5]. Важливою проблемою є рання діагностика раку позапечінкових жовчних проток, що значною мірою впливає на операбельність і показники виживаності хворих.

На сьогодні з метою діагностики пухлин ЗЖП застосовують високоінформативні інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну панкреатикохолангіографію (МРПХГ), ендоскопічну ретроградну панкреатикохолангіографію (ЕРПХГ), черезшкірну черезпечінкову холангіографію (ЧЧХГ), допплерографію, ангіографію, лапароскопію [6, 7]. Проте, за даними різних авторів, інформативність кожного з цих методів або у поєднанні, як і оптимальна послідовність їх застосування, є суперечливими. Спірними є питання щодо доцільності доопераційної декомпресії позапечінкових жовчних проток, а також вибору методу декомпресії залежно від рівня ураження жовчної протоки, стану хворого, рівня білірубіну та інших чинників. Анатомічні особливості гепатопанкреатодуоденальної зони; близькість печінкової артерії, ворітної вени, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки обмежують можливості хірурга щодо виконання радикального втручання. Досить високою є частота ускладнень після панкреатодуоденальної резекції (ПДР) у вигляді гострого панкреатиту кукси підшлункової залози; неспроможності швів панкреатодигестивного анастомозу, особливо за наявності гіпербілірубінемії, печінкової недостатності, яка становить 40-70%. Ці ускладнення призводять до летальних наслідків у майже 50% випадків [2, 4]. Наведені дані свідчать про необхідність усебічного вивчення проблеми, насамперед пошуку шляхів раціонального розширення показань до радикальних операцій із приводу пухлин ЗЖП, удосконалення оперативної техніки, профілактики ускладнень, поліпшення результатів лікування.

Удосконалення потребують техніка виконання паліативних операцій із приводу пухлин позапечінкових жовчних проток, а також вибір методу їх декомпресії, від якого залежать тяжкість перебігу раннього післяопераційного періоду, тривалість та якість життя хворих.

У пропонованій статті проаналізовано дані комплексного обстеження та хірургічного лікування 166 хворих із пухлинами ЗЖП у клініці ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України» за період з 2000 до 2012 р.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь хворі віком від 27 до 82 років (у середньому 60±10,5 року), з них чоловіків 89 (53,6%), жінок 77 (46,4%). Для оцінювання розробленої нами тактики хірургічного лікування пухлин ЗЖП пацієнтів розподілили на 2 групи. Ретроспективно оброблено 81 історію хвороби осіб, яких лікували в період із 2000 до 2005 р. (контрольна група); а також історії хвороб 85 пацієнтів, яких було проспективно обстежено в період із 2006 до 2012 р. (основна група). Групи за віком, статтю, стадією захворювання, ступенем жовтяниці є репрезентативними. У роботі використовували Міжнародну класифікацію пухлин за системою ТNМ 7-го вилання 2009 р.

Найчастіше у хворих спостерігали IIB, III та IV стадію (75,9%) пухлинного процесу, що зумовлено пізньою діагностикою й несвоєчасним зверненням хворих за медичною допомогою.

Гістологічний тип пухлини визначено у 86 (58,8%) хворих. Основним гістологічним типом злоякісних пухлин була аденокарцинома, діагностована у 71 (82,6%) пацієнта, у тому числі високодиференційована — у 9 (12,7%), помірно диференційована — у 31 (43,6%), низькодиференційована — у 19 (26,8%) хворих; не вдалося визначити ступінь диференціювання у 12 (16,9%) пацієнтів. Частота муцинозної та папілярної аденокарциноми становила 4,7% (по 4 випадки кожної пухлини), цистаденокарциноми і лейоміосаркоми — 1,2% (по 1 випадку).

Інструментальні методи, які були використані під час обстеження хворих на рак ЗЖП, поділяли на неінвазивні та інвазивні. З неінвазивних застосовували УЗД, КТ, МРПХГ, допплерографію, рентгенологічне

дослідження; з інвазивних — фіброезофагогастродуоденоскопію, ЕРПХГ, ЧЧХГ, ангіографію та лапароскопію. Діагностичні можливості цих методів різні; у зв'язку з чим практичне значення має вирішення питання щодо доцільності вибору того чи іншого інструментального методу й послідовності їх застосування на етапах встановлення діагнозу.

На підставі аналізу результатів діагностики у контрольній групі нами створений діагностичний алгоритм виявлення пухлин ЗЖП: усім хворим потрібно проводити клініко-лабораторне обстеження та УЗД органів черевної порожнини, що є першим етапом диференціальної діагностики обтураційної жовтяниці. Пацієнтам, у яких виявлено пухлину ЗЖП або є підозра про її наявність, виконують КТ. За відсутності ознак неоперабельності та нерезектабельності здійснюють радикальну операцію. Окрім того, на етапах клініко-лабораторного обстеження та УЗД визначають хворих, яким показана біліарна декомпресія з метою корекції порушень соматичного статусу, купірування проявів печінкової недостатності та холангіту.

Після успішного усунення ускладнень повторно оцінюють операбельність і резектабельність за допомогою КТ. Хворим із наявністю ускладнень призначають симптоматичне лікування. У разі виникнення діагностичних труднощів використовують додаткові неінвазивні й інвазивні методи дослідження. Так, рівень ураження та причини обструкції жовчних проток уточнюють за допомогою МРПХГ, ЕРПХГ та ЧЧХГ.

У разі виявлення (за даними КТ) інвазії судин пухлиною хворому проводять допплерографію і за необхідності ангіографію. Пацієнтам із наявністю радіологічних ознак метастазів у печінці та канцероматозом здійснюють біопсію під контролем УЗД або лапароскопічно асистовану. Якщо після оцінювання результатів усіх додаткових методів дослідження ознак неоперабельності та нерезектабельності немає, виконують радикальне втручання; якщо такі ознаки є, хворому призначають симптоматичне лікування. Проведення комплексного обстеження з використанням запропонованого алгоритму дало змогу встановити правильний діагноз у 83 (97,6%) із 85 хворих основної групи та у 71 (87,7%) із 81 — контрольної групи.

Результати та обговорення

Оперативні втручання виконано у 166 хворих, 6 пацієнтів прооперовано повторно з приводу рецидиву пухлини у строки від 12 до 18 міс. У 32 хворих за наявності високого рівня білірубіну, тривалої жовтяниці та печінкової недостатності проведено двохетапне



В.М. Копчак

лікування, яке включало біліарну декомпресію з використанням мініінвазивного методу (перший етап) і радикальну чи паліативну операцію (другий етап). Радикальні операції виконано у 73 (44%) хворих, паліативні — у 93 (56%).

Резекцію ЗЖП з пухлиною здійснено у 42 хворих. Показаннями до виконання резекції, на нашу думку, є наявність пухлини центральної частини ЗЖП без проростання головки підшлункової залози, дванадцятипалої кишки та метастазів у лімфатичних вузлах 13-ї та 17-ї груп, видалення яких можливе тільки під час виконання ПДР, а також відсутність інвазії пухлиною артеріальних судин або поєднання артеріальної та венозної інвазій.

Обов'язковим вважаємо дослідження дистального та проксимального країв стінки ЗЖП для виявлення злоякісних клітин (так званої чистоти зрізу) та клітковини

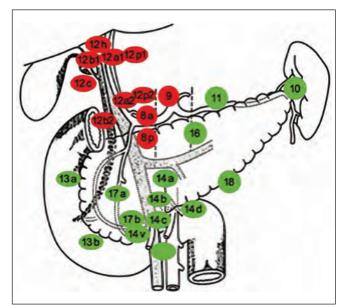


Рис. 1. Схема обсягу лімфаденектомії під час резекції пухлин ЗЖП Примітка: червоним кольором позначено групи лімфатичних вузлів, які необхідно видаляти, зеленим — решту лімфатичних вузлів гепатопанкреатодуоденальної зони.

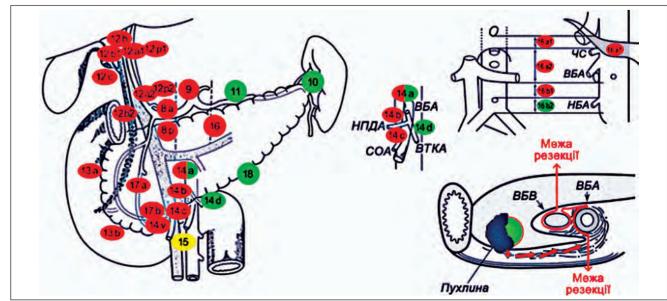


Рис. 2. Схема обсягу лімфаденектомії під час модифікованої радикальної ПДР

Примітки: червоним кольором позначено групи лімфатичних вузлів, які необхідно видаляти, зеленим – решту лімфатичних вузлів гепатопанкреатодуоденальної зони: ВБА – верхня брижова артерія; ВБВ – верхня брижова вена; ВТКА – верхня тонкокишкова артерія; НБА – нижня брижова артерія; НПДА – нижня панкреатодуоденальна артерія; СОА – середня ободовокишкова артерія; ЧС – черевний стовбур.

гепатодуоденальної зв'язки з лімфатичними вузлами під час операції. За позитивного результату виконуємо резекцію проток до інтактних тканин.

Нами розроблено стандартний обсяг лімфаденектомії під час резекції пухлини центральної частини ЗЖП, зокрема, обов'язковим вважаємо видалення 8; 9-ї та 12-ї груп лімфатичних вузлів (рис. 1).

Застосування розробленого підходу дало змогу підвищити частоту виконання резекції ЗЖП із пухлиною в основній групі за рахунок здійснення втручання на ІІВ та ІІІ стадіях. Різні варіанти ПДР застосовано у 31 хворого. Показаннями до виконання ПДР слугували наявність пухлини центральної частини ЗЖП з проростанням у головку підшлункової залози, дванадцятипалу кишку та метастазами у лімфатичних вузлах 13-ї і 17-ї груп або пухлини інтрапанкреатичної частини ЗЖП, а також відсутність інвазії пухлиною артеріальних судин або поєднання артеріальної та венозної інвазії. Інвазія пухлиною ворітної вени не є протипоказанням до резекції пухлини. Резекцію ворітної вени здійснено у 6 пацієнтів.

Актуальним є питання обсягу лімфодисекції за наявності пухлини ЗЖП. Для підвищення радикалізму операції без збільшення частоти післяопераційних ускладнень застосовуємо модифіковану розширену ретроперитонеальну лімфаденектомію, основною відмінністю якої у порівнянні з радикальною лімфаденектомією є збереження нервових сплетінь за ходом лівого півкола верхньої брижової артерії. За використання цієї методики стійкої діареї після операції не спостерігалося (рис. 2, 3).

Під час виконання ретроперитонеальної лімфаденектомії використовуємо модифікований транслатеральний підхід (translateral retroperitoneal approach), який забезпечує ідеальний доступ до заочеревинного простору, значно полегшує диссекцію ділянки верхніх брижових сулин.

3 метою зменшити тяжкість інтраопераційної крововтрати нами розроблено модифікований метод мобілізації панкреатодуоденального комплексу: насамперед

Ми використовували два види паліативних маніпуляцій — відкриті та мініінвазивні.

Окрему увагу слід приділити мініінвазивним оперативним втручанням, які застосовувалися з паліативною метою. Основну частину мініінвазивних операцій, здійснених із метою біліарної декомпресії, виконували як перший етап хірургічного лікування для підготовки хворого до відкритого оперативного втручання за наявності печінкової недостатності, холангіту і, як наслідок, високого ризику виникнення післяопераційних ускладнень.

Мініінвазивні паліативні втручання застосовували як остаточні лише за умови виявлення задавненої форми нерезектабельного раку з високою імовірністю летального наслідку (наявність канцероматозу, значної кількості віддалених метастазів, пухлинної інтоксикації, тяжкого стану хворого).

Нами проаналізовано вплив 13 факторів ризику на частоту виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. При цьому встановлено достовірний вплив супутніх серцево-судинних захворювань на розвиток ранніх післяопераційних ускладнень; гнійного холангіту та печінкової недостатності— на летальність. Аналіз результатів дослідження дав нам можливість рекомендувати проведення передопераційної біліарної декомпресії у таких хворих (табл.).

За даними статистичного дослідження, передопераційна біліарна декомпресія не впливала на частоту післяопераційних ускладнень у хворих із пухлинами ЗЖП, проте дала змогу виконати радикальні операції у 78% резектабельних, але неоперабельних хворих (χ^2 дорівнює 0,84; p<0,05). Попри те що нам не вдалося достовірно знизити летальність і загальну частоту післяопераційних ускладнень, в основній групі ми досягли достовірного зменшення частоти тяжких ускладнень, які потребували виконання повторних оперативних втручань (p<0,01). При порівнянні летальності в групах хворих після радикальних і паліативних операцій достовірного розходження показників не встановлено.

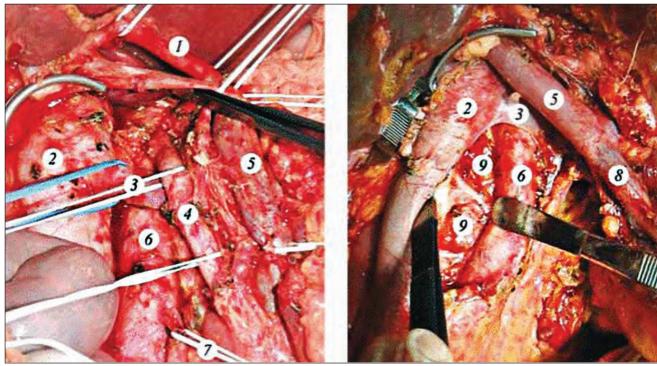


Рис. 3. Завершена модифікована розширена ретроперитонеальна лімфаденектомія і нейродисекція
Примітки: 1 – загальна печінкова артерія; 2 – нижня порожниста вена; 3 – ліва ниркова вена; 4 – верхня брижова артерія; 5 – ворітна вена; 6 – аорта;
7 – нижня брижова артерія; 8 – верхня брижова вена; 9 – інтераортокавальний простір.

ми перев'язували гастродуоденальну (шлунково-дванадцятипалокишкову) і нижню панкреатодуоденальну (підшлунково-дванадцятипалокишкову) артерії, а потім виконували всі подальші етапи мобілізації (рис. 4).

У разі застосування цього методу об'єм інтраопераційної крововтрати становив від 80 до 200 мл, що значно менше, ніж під час виконання стандартної ПДР. Упровадження нових технологій і розроблених підходів дало змогу збільшити частоту виконання ПДР із приводу пухлин ЗЖП в основній групі за рахунок здійснення втручань на IIB та III стадіях. Таким чином, використання запропонованої нами хірургічної тактики уможливило достовірно збільшити частоту радикальних оперативних втручань на 23,2%. За наявності діагностованої нерезектабельної злоякісної пухлини ЗЖП лікувальна тактика спрямована на усунення проявів патологічного процесу, шо, з одного боку, покращує якість життя пацієнтів завдяки зникненню симптомів захворювання, а з іншого запобігає виникненню у хворих таких загрозливих життю станів, як печінкова недостатність, пізніше – поліорганна недостатність, спричинена біліарним блоком.

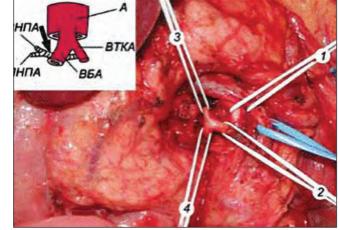


Рис. 4. ПДР із селективним перев'язуванням нижньої панкреатодуоденальної артерії

Примітки: на синьому тримачі – верхня брижова вена, на білих тримачах:

1 – верхня брижова артерія; 2 – панкреатодуоденоєюнальний стовбур;

3 – нижня панкреатодуоденальна артерія; 4 – верхня тонкокишкова артерія.

На схемі: А – аорта; ВТКА – верхня тонкокишкова артерія; ВБА – верхня брижова артерія; ПНПА – передня нижня панкреатодуоденальна артерія;

ЗНПА – задня нижня панкреатодуоденальна артерія.

Таблиця. Проаналізовані фактори ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень

Фактор ризику	Значення χ^2	р
Стать	3,14	нд
Вік	0,002	нд
Супутні захворювання	0,49	нд
Патологія серцево-судинної системи*	5,84	<0,05
Вид операції (радикальна, паліативна)	0,62	нд
Гіпербілірубінемія	0,38	нд
Рівень АЛТ	2,32	нд
Рівень АСТ	1,28	нд
Кількість лейкоцитів	0,001	нд
Декомпресія	0,26	нд
Тривалість жовтяниці	0,84	нд
Гнійний холангіт**	21,26	<0,001
Печінкова недостатність**	10,08	<0,01

Примітки: НД – розходження показників недостовірне

Аналізуючи результати паліативних втручань, слід зазначити, що після застосування мініінвазивних методів і накладення холедоходуоденоанастомозу всі пацієнти залишилися живі. Віддалені результати оцінювали на основі відповідей на запити онкологічних диспансерів, повторного звернення та анкетування хворих; такі дані вивчено у 64 (39%) осіб.

Показники виживаності обчислювали за процедурою Каплана-Майєра. За даними аналізу з використанням порангового критерію встановлено достовірне розходження показників виживаності хворих після радикальних і паліативних втручань (p<0,01). При порівнянні показників виживаності пацієнтів після резекції ЗЖП та ПДР достовірного розходження не було.

Встановлено достовірне розходження показників виживаності хворих залежно від стадії пухлинного процесу (p<0,01). Це дало змогу стверджувати, що основний вплив на такі показники справляють стадія захворювання і тип оперативного втручання (радикальне чи паліативне).

Після радикальних операцій показники виживаності протягом 1; 3 і 5 років становили відповідно 95; 42 і 35%, медіана виживаності — 26 міс. Після паліативних операцій протягом 1 року залишалися живими 41% оперованих, медіана виживаності — 11 міс.

Висновки

1. Застосування розробленого діагностично-лікувального алгоритму у пацієнтів із пухлинами загальної жовчної протоки допомогло встановити правильний діагноз, а також стадію захворювання до операції у 97,6% із них.

2. Використання мініінвазивних технологій декомпресії уможливило зменшення частоти післяопераційних ускладнень на 7,6%, збільшення кількості радикальних оперативних втручань на 14,7%.

3. Упровадження розробленого алгоритму лікування пухлин загальної жовчної протоки дало змогу покращити його результати та підвищити частоту виконання радикальних оперативних втручань із 32,1 до 55,3%. Факторами впливу на тривалість життя пацієнтів є стадія захворювання і радикальність виконаного оперативного втручання, що дає змогу збільшити медіану виживаності хворих з 21 до 28 міс.

Література

- CLIP method (preoperative CT image-assessed ligation of inferior pancreaticoduodenal artery) reduces intraoperative bleeding during pancreaticoduodenectomy / M. Kawai, M. Tani, S. Ina et al. // World J. Surg. 2008. Vol. 32 No. 1 P. 82-87
- 2. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: a pilot study / M. Hirota, S. Shimada, K. Yamamoto et al. // JOP. −2005. − Vol. 6, № 2. − P. 143-151.
- 3. Pancreatic and duodenal invasion in distal bile duct cancer: paradox in the tumor classification of the American Joint Committee on Cancer / T. Ebata, M. Nagino, H. Nishio et al. // World J. Surg. $-2007.-Vol.\ 31,\, N\!\!\!\ 210.-P.\ 13-15.$
- Pancreatoduodenectomy with or without early ligation of the inferior pancreatoduodenal artery: Comparison of intraoperative blood loss and short-term outcome / Y. Ishizaki, H. Sugo, J. Yoshimoto et al. // World J. Surg. 2010. Vol. 34. P. 2939-2944.
- 5. Pancreatoduodenectomy with preservation of the pylorus and gastroduodenal artery / H. Nagai, J. Ohki, Y. Kondo et al. // Ann. Surg. 1996. Vol. 223, № 2. P. 194-198.
- Staging of cholangiocarcinoma: the role of endoscopy E.A.J. Rauws, J.J. Kloek, D.J. Gouma et al. // HPB. – 2008. – Vol. 10. – P. 110-112.
- Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma / T. Nagakawa, M. Kurachi, K. Konishi, I. Miyazaki // Jpn. J. Surg. 1982. Vol. 12. № 3. P. 229-233.

^{*} Підвищує ризик виникнення ускладнень (р<0,05).

^{**} Підвищує ризик летального наслідку (p<0,01).

В.Г. Дубинина, д.м.н., профессор, А.Г. Лурин, А.А. Биленко, В.Е. Максимовский, А.А. Машуков, Одесский национальный медицинский университет, А.Н. Згура, С.В. Мерлич, Д.В. Рациборский, И.В. Шилин, Одесский областной онкологический диспансер

Влияет ли выбор системы классификации на выживаемость больных раком желудка?

Окончание. Начало в №5, 2014 г.

Фенотипы T1N2M0, T1abN3aM0, T2aN2M0, T2N3aM0, T2bN2M0, T3N3aM0, T3N2M0 и T4aN3aM0 существенно ничего не поменяют, так как сравнениями выживаемости групп больных внутри стадии обычно никто не занимается. Изменение буквенного индекса после числового индекса стадии большой роли не сыграет. Так происходит для IIa, IIb, IIIa, IIIb и IIIc стадий РЖ, но лишь для нижеприведенных случаев:

II стадия T1N2M0/VI изд.: Сл, ПСл + 7-15 мЛУ \approx IIb стадия T1a, bN3aM0/VII изд.: Сл, ПСл + 7-15 мЛУ IIIa стадия T2aN2M0/VI изд.: М + 7-15 мЛУ \approx IIIa ста-

дия T2N3aM0/VII изд.: M + 7-15 мЛУ IIIa стадия T2bN2M0/VI изд.: CCp + 7-15 мЛУ \approx IIIb стадия T3N3aM0/VII изд.: CCp + 7-15 мЛУ/

ПІВ стадия Т3N2M0/VI изд.: Ср + 7-15 мЛУ/ ≈ ПІс StT4aN3aM0/VII изд.: Ср + 7-15 мЛУ/.

Во всех остальных вариантах стадирования стадии опять будут изменяться существенно. Для стадии IV T1N3M0 VI издания вводится II6 стадия VII классификации: T1a, bN3bM0. Просим обратить внимание, что в обоих случаях это соответствует описанию опухоли: «прорастает слизистую оболочку и подслизистый слой, метастазировав более чем в 16 лимфатических узлов». Теперь это II6 стадия.

IV стадия T4N2M0/VI изд.: OC + 7-15 мЛУ/ \approx IIIc стадия T4bN3aM0/VII изд.: OC + 7-15 мЛУ/

IV стадия T1N3M0/VI изд.: Сл, Π Сл + 16 мЛУ/ = II6 стадия T1a, bN3bM0/VII изд.: Сл, Π Сл + 16 мЛУ.

В остальных случаях стадия широко варьирует от 3а до 3с в зависимости от прорастания стенки и количества метастазов в лимфатических узлах.

IV стадия T2aN3M0/VI изд.: M + 16 мЛУ = IIIa стадия T2N3bM0/VII изд.: M + 16 мЛУ/

IV стадия T2bN3M0/VI изд.: CCp + 16 мЛУ/ \approx III6 стадия T3N3bM0/VII изд.: CCp + 16 мЛУ/

IV стадия T3N3M0/VI изд.: Сср + 16 мЛУ/ ≈ IIIс стадия T4aN3bM0/VII изд.: Ср + 16 мЛУ/

IV стадия T4N3M0 /VI изд.: OC + 16 мЛУ/ = IIIc стадия T4bN3bM0/VII изд.: OC + 16 мЛУ.

Такое, казалось бы, подробное разделение IV стадии с практической точки зрения может быть полезным, так как большую часть больных можно отнести в IV стадию. Ранее это были T2aN3M0, T2bN3M0, T3N3M0, T4N3M0, T4N1M0, T4N2M0 и даже T1N3M0 стадии опухолевого роста. В исследованной нами группе больных при классификации их по шестой TNM более 50% находятся в IV стадии (табл. 4). Отдаленные метастазы у них отсутствовали. Все эти больные в системе координат VII классификации мигрируют в III стадию.

Таблица 4. Распределение больных РЖ по стадиям в процентах после классификации в соответствии с VI пересмотром международной классификации

с VI пересмотром международной классификации				
Стадия	Количество больных, %			
IA	1,7			
IB	9,4			
II	6,8			
IIIA	24,8			
IIIB	6,8			
IV	50,5			

Разделение Т4 на Т4а и Т4b также находит свое отражение в результатах, получаемых при стадировании больных (табл. 5). Большая часть РЖ указанной выборки — целиком прорастающие стенку опухоли. РЖ имел вертикальный рост, мы наблюдали опухоли размером 2 см, которые морфолог классифицировал как прорастающие всю стенку и врастающие в парагастральную жировую клетчатку. По этой же причине при РЖ в отличие, скажем, от колоректального рака, широко рекомендуется взятие смывов с брюшины для интраоперационной диагностики М1.

Из приведенных таблиц видно, что для рака желудка местная стадия pT4 практически всегда соответствовала IV стадии опухолевого роста, если стадировать больных,

Таблица 5. Хар	Таблица 5. Характеристика больных по степени местной распространенности РЖ							
Критерий Т	Количество больных в абсолютных цифрах	То же в процентах						
pT1	1	0,53						
pT2a	17	9,04						
pT2b	10	5,32						
рТ3	61	32,45						
pT4	99	52,66						

используя шестую классификацию Международного противоракового союза, потому что опухоли с фенотипом T4N0M0 достаточно редки.

Цель работы — сравнение влияния различных систем классификации на продолжительность жизни больных **ру**

Материалы и методы

Всего в исследовании, проведенном на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер», приняли участие 188 больных, оперированных по поводу РЖ в период с 2007 по 2011 год. Исследование включало только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст $60,6\pm10,5$ лет, мужчин -120, женшин -68.

Всего выполнено 126 гастрэктомий и 62 дистальных субтотальных резекции. Гастрэктомии выполнялись по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоеюноанастомоза с межкишечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием впередиободочного гастроэнтероанастомоза по Бильрот-II в модификации Гофмейстера-Финстерера.

Изучалась продолжительность жизни больных РЖ, вошедших в исследование. Информация о продолжительности жизни была получена из Областного канцеррегистра, обновление данных осуществлялось 1 раз в месяц. Далее строились таблицы дожития для каждой группы, стадии и использованного метода лечения. Выживаемость рассчитывалась при помощи построения модели регрессии пропорциональных интенсивностей (рисков) Д.Р. Кокса (1972) по формуле:

$$h_i(t) = h_o(t) \times e^{b1X1 + b2X2 + b3X3 + ... + bnXp},$$
 где

- $-\ h_0(t)\ -\$ исходная вероятность (риск) наступления события:
 - − b1...bn коэффициенты регрессии;
- X1...Xр прогностические факторы.

Когда b=0, соотношение рисков (HR, опасностей, вероятностей наступления события) равно 1.

Наблюдения были цензурированы: для больных РЖ, с которыми удавалось поддерживать контакт, цензор равнялся 0, если же пациент умирал, цензор равнялся 1. При анализе выживаемости изучалась частота события во времени — медиана выживаемости больных, т.е. время, за которое популяция больных РЖ сокращалась вдвое. Точкой отсчета являлась дата операции, шкала времени — месяцы жизни больных, событие — смерть больного.

Стандартно учитывались правое цензурирование — выбытие больного из-под наблюдения либо смерть от других причин; и левое отсечение — неравномерность включения больных в исследование (а именно — в 2007, 2008, 2009, 2010 и т.д. годах). При построении графиков шкала ординат включала процент выживших больных S, шкала абсцисс — месяцы наблюдения. Преимущество модели Кокса заключается в возможности добавления ковариант, отсутствии необходимости стратифицировать группы, обосновывать правильность стратификации, как в логранговой модели (метод логистической регрессии) и модели Каплана-Майера. Кроме того, в других моделях невозможен подсчет достоверности отличий между группами р в том случае, если графики выживаемости пересекаются.



В.Г. Дубинина

Как уже было сказано, для целого ряда TNM-стадий изменение классификации не привело к изменению стадии и группы TNM: TisN0M0, T1N0M0, T1N1M0, T1N3M0, T2aN1M0, T2aN3M0, T4N1M0, T4N3M0. Данные группы больных в исследование не включались. Часть групп были малочисленными и из исследования выбыли: T1N1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T1N2M0, T2aN2M0, T2bN2M0, T2bN3M0. В ряде случаев при сравнении достоверности отличий кумулятивной выживаемости больных группы достоверно не отличались друг от друга, p>0,05.

Сравнение продолжительности жизни больных РЖ во II и IIIа стадии выявило отличия в выживаемости. Синим цветом на рисунках 1-4 показаны графики выживаемости больных, стадированных по классификации седьмого пересмотра, красным — шестого пересмотра. По оси абсцисс отмечена продолжительность жизни больных РЖ после операции, измеренная в месяцах жизни. По оси ординат отмечен процент больных. Вертикальная ось пронумерована в экспоненциальном исчислении.

Достоверность отличий, рассчитанная при помощи программы Microsoft Office Excel 2007, составила для II стадии p=0,0495, для IIIа — p=0,021, соотношения рисков — 1,17 и 1,55 соответственно. Доверительные интервалы 95%: -0,6543—1,3755 и -0,0975—0,1153. Медианы выживаемости также отличались: 35 и 60 месяцев — для II стадии (хотя красный график и напоминает кривую Каплана-Майера) и 39 и 46 месяцев — для III.

Сделан вывод, что миграция из одной стадии в другую изменяла риск смерти на 17% для II стадии и на 55% — для III.

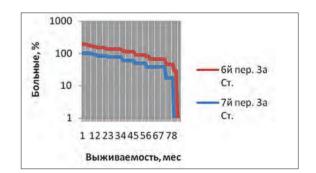


Рис. 1. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных II стадии, простадированных по TNM различных пересмотров

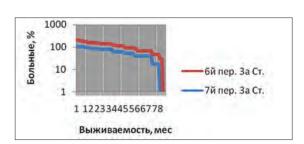


Рис. 2. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных IIIа стадии, простадированных по TNM различных пересмотров

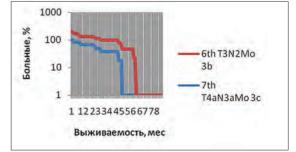


Рис. 3. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных (опухоль прорастает серозную оболочку стенки желудка с метастатическим поражением 7-15 регионарных лимфатических узлов)

Таблица 6. Отличия в выживаемости больных РЖ, стратифицированных по группам TNM и виду							
стратифицированных по группам тым и виду лимфодиссекции							
VI редакция TNM	VII редакция TNM	Диапазон отличий выживаемо больных РЖ, F test, точный критерий Фишера					
		D1 диссекции	D2 диссекции				
T2aN1M0	T2N1M0 T2N2M0	Группы оказались	малочисленными				
T2bN1M0	T3N1M0 T3N2M0	Группы оказались	малочисленными				
T3N1M0	T4aN1M0 (n=20)	p=0,023<0,05	p=0,00029<0,05				
131417/10	T4aN2M0 (n=25)	p=0,00239<0,05	p=0,072>0,05				
T4N1M0	T4bN1M0 (n=22)	p=0,00468<0,05	p=0,00326<0,05				
141417100	T4bN2M0 (n=12)	p=0,0164<0,05	p=0,0526>0,05				
T2aN2M0	T2N3M0	Группы оказались	малочисленными				
T2bN2M0 T2bN3M0	T3N3M0	Группы оказались	малочисленными				
T3N2M0	T4aN3M0 (n=14)	p=0,0147 <0,05	p=0,00018<0,05				
T3N3M0	1401101110 (11-14)	p=0,0002<0,05	p=0,0002<0,05				
T4N2M0	T4bN3M0 (n=24)	p=0,063>0,05	p=0,0137<0,05				
T4N3M0	1451151110 (11-24)	p=0,00056<0,05	p=0,0001<0,05				

Как уже было показано выше, понятие «стадия» включает достаточное количество различных комбинаций TNM. Поэтому мы двигались в направлении поиска таких комбинаций, при которых выживаемость статистически достоверно отличалась между разными редакциями.

Сравнение продолжительности жизни больных РЖ в группах Т4аN3аM0 (Т3N2M0 по «старому стилю») и Т4bN3M0 (ранее писалось Т4N2M0) стадий выявило достоверность отличий в выживаемости. Достоверность отличий составила p=0,00146 и p=0,0137, соотношение рисков 1,12 и 1,11 соответственно. Доверительные интервалы 95%: -0,2711-0,4934 и -0,1357-0,2158. Отличие медиан выживаемости было следующим: 22 и 44 месяца — для $T4aN3aM0 \approx T3N2M0$ связки и 28 и 23 месяца для $T4bN3M0 \approx T4N2M0$.

Сделан вывод, что перемещение больных РЖ из одной TNM-группы в другую изменяло риск наступления события, смерти от прогрессирования на 12 и 11% соответственно.

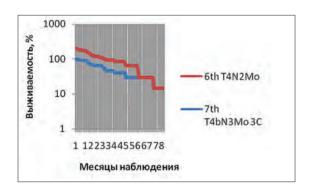


Рис. 4. Различия продолжительности жизни в одной и той же группе больных (опухоль прорастает в соседние органы с метастатическим поражением 7-15 регионарных лимфатических узлов)

В таблицах 6 и 7 приведены отличия в выживаемости больных РЖ, стратифицированных по группам TNM и виду лимфодиссекции (несколько большая точность сталирования в случае D2 лиссекции) и в соответствии с требованиями различных систем TNM классификации. В соответствии с рекомендациями Cochran для клинических исследований, учитывая небольшие размеры выборок, использовался точный тест Фишера. Таблица характеризует различия кумулятивной выживаемости между подгруппами TNM разных пересмотров, сравнивая кривые выживаемости между стадиями TNM различных изданий классификации. Лишь в трех случаях, выделенных жирным шрифтом, можно говорить о том, что целиком всю подгруппу больных TaNbMc VI редакции можно чисто механически перевести в полностью соответствующую ей подгруппу TxNyMz VII редакции без неконтролируемого оттока больных РЖ. Пациенты непрогнозируемо распределялись между подгруппами по-разному, производя статистически

Таблица 7. Достоверность отличий выживаемости больных РЖ, стратифицированных по стадиям и виду лимфодиссекции в соответствии с требованиями различных систем стадирования TNM

VI редакция TNM,	VII редакция TNM,		Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера					
стадия	стадия	D1 диссекции	D2 диссекции					
I	I	Группы оказались	малочисленными					
П	IIb	p=0,14>0,05, n=21	p=0,037<0,05, n=20					
"	lla	p=0,054>0,05, n=4	p=0,66>0,05, n=5					
Illa		p=0,019<0,05, n=14	p=0,0071<0,05, n=12					
Illa	Illa	p=0,002<0,05, n=14	p=0,0056<0,05, n=13					
Illa		p=0,00025<0,05, n=6	p=0,0001<0,05, n=12					
IIIb	IIIb	p=0,0001<0,05, n=6	p=0,0001<0,05, n=27					
	IIIc	p=0,0001<0,05, n=21	p=0,0001<0,05, n=18					
IV	IIIc	p=0,01<0,05, n=21	p=0,0002<0,05, n=18					
14	IIIc	p=0,04<0,05, n=21	p=0,0003<0,05, n=11					
	IIIc	p=0,0001<0,05, n=10	p=0,0001<0,05, n=10					

достоверно отличающиеся по выживаемости подгруппы, поэтому отследить все эти миграции в исследовании не удалось.

При сравнении выживаемости подгрупп больных, находящихся в различных стадиях, из 20 пунктов сравнения только в трех случаях миграция в другую систему классификации, так называемый сдвиг (shift), по выражению Daniele Marrelli, не приводил к статистически значимому изменению показателей продолжительности жизни.

Таким образом, сделан вывод о влиянии изменения системы классификации больных на выживаемость, что могло не учитываться при формировании групп исторического контроля в клинических исследованиях, так как переход от одной системы к другой был относительно быстрым. Группа исторического контроля как минимум должна содержать в себе ту же редакцию Международной классификации, что и основная группа.

Так как при изучении выживаемости больных часто встречаются перекрещенные графики выживаемости групп, модель Кокса представляется единственным существующим на сегодняшний день методом, позволяющим получить объективные исследовательские результаты.

Указанные изменения риска смерти — 11; 12; 17 и 55% — очевидно, находятся вне пределов зоны ошибки вычислений и могут ошибочно приписываться эффекту какого-то нового лечебного воздействия, которого в данном случае, конечно же, не было.

Остается надеяться, что грядущая седьмая классификация UICC TNM надолго останется тем инструментом, с помощью которого будут проводиться как проспективные, так и ретроспективные клинические исследования.

Литература

- Kikuchi S., Futawatari N., Sakuramoto S. et al. (2011) Comparison of staging between the old (6th edition) and new (7th edition) TNM classifications in advanced gastric cancer. Anticancer Res. 31(6): 2361-2365.
- Kim S.S., Choi B.Y., Seo S.I. et al. (2011) The Comparison between 6th and 7th International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer Classification for Survival Prognosis of Gastric Cancer. Korean J Gastroenterol. 58 (5): 258-263.
- Chae S., Lee A., Lee J.H. (2011) The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. Gastric Cancer. 14 (2): 166-171.
- Marrelli D., Morgagni P., de Manzoni G. et al. (2012) Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. Ann Surg. 255 (3): 486-491.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. Eds. (2009) TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford: 310 p.
- Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al. (2009) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer.
- Fritz A., Percy C., Jack A. et al. (2000) WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3rd ed. Geneva: WHO.
- 8. Hermanek P., Hutter R.V.P., Sobin L.H., Wittekind Ch. (1999) Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer. 86: 2668–2673.





Проведено сравнение эффективности лучевой и химиолучевой терапии в уменьшении симптомов дисфагии и улучшении качества жизни у больных распространенным раком пищевода

Лучевая терапия используется для облегчения дисфагии при распространенном раке пищевода. Однако до настоящего времени не проводились рандомизированные исследования III фазы, в которых бы определялась частота ответов, токсичность или роль паллиативной химиолучевой терапии, и убедительные доказательные данные в отношении этого метода лечения отсутствуют. Поэтому в рамках международного исследования III фазы были поставлены следующие цели:

- разработать эффективное и наименее токсичное лечение для облегчения симптомов дисфагии;
- определить влияние общих методов лечения рака пищевода на качество жизни;
- разработать доказательную базу для решений, принимаемых пациентами.

В рамках исследования 220 больных были рандомизированы в группу паллиативной лучевой терапии, пациенты которой получили облучение 35 Гр в 15 фракциях (n=115) или 30 Гр в 10 фракциях (n=105), а также в группу одновременной химиолучевой терапии с цисплатином и 5-фторурацилом (1-4-й день) (n=111). Степень дисфагии определялась при помощи шкалы Mellow, оценка токсичности проводилась согласно критериям СТСАЕ v2[u1], качество жизни анализировали на основании данных опросника EORTC QLQ30[u2], а именно модуля[u3] для пациентов с заболеваниями пищевода (OES-18). Первичной конечной точкой исследования являлся процент пациентов с уменьшением симптомов дисфагии к 9-й неделе и поддержание этого улучшения до 13-й недели.

По результатам исследования разница между частотой ответов в разрешении дисфагии в группах лучевой (68%) и химиолучевой терапии (74%) не достигла статистической значимости (р=0,343). Первичная конечная точка исследования - поддержание улучшения глотания — была достигнута у 41% пациентов в группе лучевой терапии и у 47% в группе химиолучевой терапии, но разница также не оказалась статистически значимой (р=0,4163). Отмечалось увеличение токсичности у пациентов в группе химиолучевой терапии: тошнота (p=0.0019) и рвота (p=0.0072). Медиана выживаемости составила 210 дней в группе химиолучевой терапии и 203 дня в группе лучевой терапии. Хотя результаты исследования показали одинаково неблагоприятный прогноз выживаемости в обеих группах, некоторые пациенты (n=21) продолжают жить спустя 2 года после лечения. Анализ качества жизни не выявил статистических различий между группами. 17 пациентов из группы лучевой терапии в конечном итоге получали химиотерапию по поводу определенных паллиативных конечных точек, таким образом, химиотерапия не проводилась 92 пациентам.

Несмотря на то что в группе химиолучевой терапии отмечались несколько лучший ответ в отношении дисфагии, а также лучшая медиана выживаемости, кишечная токсичность была заметно хуже. Почти 10% пациентов продолжали жить спустя 2 года после лечения, и это указывает на то, что такие группы пациентов не должны быть лишены активного лечения, но это лечение должно быть индивидуально адаптировано для обеспечения максимального облегчения симптомов токсичности. Данное многоцентровое исследование проводилось в Великобритании, Канаде, Австралии и Новой Зеландии и отражает текущую клиническую практику в некоторых странах.

Источник: M.G. Penniment, Journal of Clinical Oncology 33, 2015 (suppl 3; abstr 6).

А.М. Тищенко, д.м.н., профессор, Е.В. Мушенко, И.В. Сариан, к.м.н., Д.И. Скорый, д.м.н., Р.М. Смачило, к.м.н., ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

Современные технологии в лечении случая колоректального рака, осложненного частичной кишечной непроходимостью, абсцессом правой доли печени и ранним послеоперационным илеусом

олоректальный рак остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований человека. Согласно результатам последнего эпидемиологического анализа в мире он занимает третье место в структуре заболеваемости среди мужчин и второе – среди женщин. Так, в 2008 г. было зарегистрировано более 1,2 млн новых случаев злокачественных опухолей ободочной и прямой кишки и около 609 тыс. обусловленных ими смертей [2]. Показатели заболеваемости колоректальным раком сегодня достигают 85-90 случаев на 100 тыс. населения, увеличиваясь с 24,9 (в возрастной группе до 50 лет) до 249,7 (среди пациентов старше 60 лет).

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Б., 77 лет, поступил в клинику в ургентном порядке 7.11.2014 г. с жалобами на периодические боли в животе, вздутие живота, чередование запоров и диарей, повышение температуры тела до 39 °C, слабость, незначительную потерю массы тела. Считает себя больным в течение 2 недель, когда впервые отметил появление перечисленных симптомов. Лечился самостоятельно, однако к вышеуказанным жалобам присоединились ноющие боли за грудиной, сердцебиение, перебои в работе сердца, в связи с чем пациент был госпитализирован в кардиологический стационар 3.11.2014 г. Больной был обследован, установлен диагноз: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени; суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолическая аритмия; СН IIA ст. с неуточненной систолической функцией левого желудочка. Заподозрены: патология толстой кишки, абсцесс печени. Больному проводилось консервативное лечение, несмотря на которое сохранялась фебрильная температура тела. Для дальнейшего лечения и обследования 7.11.2014 г. больной был направлен в клинику Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины.

Обследован при поступлении.

Клинический анализ крови: гемоглобин -114 г/л, эритроциты 3.8×10^{12} /л, лейкоциты 9.3×10^{12} /л (палочкоядерные нейтрофилы - 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 62%, лимфоциты – 26%, моноциты – 7%, эозинофилы – 0%). Биохимический анализ крови: глюкоза 5 ммоль/л, амилаза 9,4 гхч/л, общий билирубин 8 мкмоль/л, прямой — 1,5 мкмоль/л.

КТ органов брюшной полости: КТ-признаки неопластического поражения поперечно-ободочной кишки. Объемное образование V сегмента печени (вероятнее всего, абсцесс). Киста V сегмента печени. Не исключено наличие нерентгенконтрастного конкремента в интрапанкреатической части холедоха. (рис. 1, 2).

УЗИ органов брюшной полости: абсцесс V-VI сегментов печени, 72×27×39 мм. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Желчный пузырь спавшийся, 62×19 мм. Холедох – 7,2-9 мм, свободен от конкрементов.

Больному установлен диагноз: рак поперечно-ободочной кишки $T_3N_xM_0$. Частичная толстокишечная непроходимость. Абсцесс V сегмента печени. Киста V сегмента печени. В связи с явлениями эндогенной интоксикации, гипогидратации, декомпенсации кардиальной патологии больному проводилась предоперационная подготовка в объеме инфузионно-детоксикационной, антибактериальной, кардиотропной, противовоспалительной, спазмолитической терапии.

Больной прооперирован в ургентном порядке 10.11.2014 г.: лапаротомия, комбинированная резекция поперечно-ободочной кишки с правосторонней гемиколэктомией. Резекция V сегмента печени с абсцессом. Фенестрация кист V и VIII сегментов печени, дренирование брюшной полости (проф. А.М. Тищенко). После верхнесрединной лапаротомии в условиях общей анестезии выполнена ревизия органов брюшной полости. В поперечно-ободочной кишке обнаружена плотная бугристая опухоль до 12 см в диаметре, циркулярно суживающая просвет кишки. Проксимальные отделы толстой кишки расширены, атоничны, содержат небольшое количество жидких каловых масс, газы. Петли тонкой кишки не расширены, перистальтируют. Определено не менее 7 плотных, увеличенных лимфоузлов по ходу средней ободочной артерии. Признаков отдаленного метастазирования не выявлено. В V сегменте печени обнаружен участок инфильтрации с зоной флуктуации в центре. Также в V сегменте печени выявлена простая киста диаметром до 2 см и киста диаметром до 1 см в VIII сегменте. Желчный пузырь без признаков воспаления, свободен от конкрементов. Холедох на всем протяжении расширен до 10 мм, конкременты отсутствуют. Произведена резекция поперечно-ободочной кишки с опухолью. В связи с выраженным расширением правой половины толстой кишки принято решение о выполнении правосторонней гемиколэктомии. Мобилизация толстой кишки осуществлена с отдельным прошиванием и перевязкой средней и правой ободочной, подвздошно-ободочной артерии. Выполнена лимфаденэктомия вдоль средней ободочной артерии. Целостность кишечной трубки восстановлена с помощью формирования механического илеодесцендоанастомоза циркулярным степлером по типу «конец в бок».



толстой кишки на 100 тыс. населения, то есть выявляют 15-17 тыс. таких больных. Наибольшее количество больных раком толстой кишки зарегистрировано в Днепропетровской, Донецкой, Луганской, Одесской областях [1]. У некоторых пациентов отмечается сочетание криптогенного абсцесса печени и рака толстой кишки, формирование которого обусловлено транслокацией бактерий толстой кишки через поврежденную слизистую оболочку в систему воротной вены [7]. Основным методом лечения как колоректального рака, так и абсцесса печени является хирургический. Ранние послеоперационные осложнения отмечаются у 6-10% больных, а при продолжительных и обширных вмешательствах — у 12-27,5%. Послеоперационная кишечная непроходимость наблюдается у 0,09-1,6% пациентов после операций на органах брюшной полости, а при осложнениях, по поводу которых производится релапаротомия, ее частота составляет 11,3-14,3%. Летальность при непроходимости кишечника в раннем послеоперационном периоде колеблется от 16,2 до 52,1%, а в позднем — от 6 до 18% [3]. Особого внимания заслуживает ранняя послеоперационная непроходимость, развивающаяся в стационаре и являющаяся самостоятельной проблемой в связи с трудностями распознавания и выбора оптимальной лечебной тактики, что принципиально важно у пациентов пожилого и старческого возраста. В последние годы многие хирурги рассматривают возможность применения эндоскопических метолик в комбинации с назогастральной/назоинтестинальной интубацией кишечника наряду с комплексным медикаментозным лечением, парентеральным и ранним энтеральным питанием при лечении спаечной кишечной непроходимости и послеоперационного пареза кишечника [5]. Уже в 30-х годах прошлого века гастроинтестинальная декомпрессия считалась эффективным методом лечения острой тонкокишечной непроходимости без признаков странгуляции. Кроме того, было доказано, что возможности назогастрального зонда недостаточны для декомпрессии дистальных отделов тонкой кишки [4]. В связи с этим были разработаны эндоскопические методики установки назоинтестинального зонда с помощью гастроскопа [4], а в последние годы – с помощью энтероскопа [6, 8]. Необходимо отметить, что развитие современных методов диагностики и лечения позволяет оказывать высококвалифицированную помощь и своевременно распознавать и бороться с развившимися послеоперационными осложнениями у пациентов старших возрастных групп с сочетанными заболеваниями брюшной полости.



Рис. 1. Абсцесс V сегмента печени с толстой капсулой, киста

V сегмента печени



Рис. 2. Опухоль в поперечно-ободочной кишке

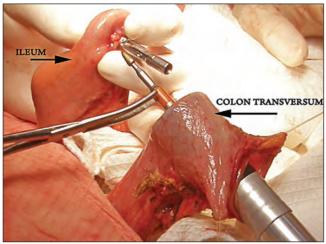


Рис. 3. Формирование илеодесцендоанастомоза



Рис. 4. Ушивание культи толстой кишки

Дополнительно наложены серо-серозные швы. Механические швы инвагинированы двумя серо-серозными полукисетными швами (рис. 3, 4).

В связи с наличием толстой плотной капсулы произведена резекция V сегмента печени с абсцессом по методике clamp-crushing с использованием Pringle-маневра. Пережатие гепатодуоденальной связки осуществлялось по разработанной нами методике предотвращения ишемически-реперфузионных повреждений по схеме 5-10-15 мин с пятиминутными перерывами. Суммарное время ишемии печени — 60 мин. Обработка трубчатых структур печени выполнялась путем биполярной коагуляции, клипирования, прошивания и лигирования. Гемостаз резекционной поверхности достигнут с помощью биполярной коагуляции (рис. 5, 6).

Выполнена фенестрация кист V и VIII сегментов печени, гемостаз. Произведено дренирование правого поддиафрагмального, подпеченочного пространств и полости малого таза трубочными дренажами, левого поддиафрагмального пространства — перчаточно-трубочным дренажом. Рана послойно ушита. Длительность операции — 280 мин. Интраоперационная кровопотеря составила 125 мл.

Макроскопически опухоль представлена плотной белесоватой тканью, которая на 2/3 суживает просвет кишки. Стенка абсцесса — рубцовой тканью (рис. 7).

Гистологическое заключение № 7845-6 (от 10.11.2014 г.): стенка хронического абсцесса.

Гистологическое заключение № **7847-52** (от 10.11.2014 г.): высокодифференцированная аденокарцинома с обширными некрозами, прорастающая во все слои стенки кишки, в лимфоузлах метастазов не обнаружено.

Первые трое суток послеоперационного периода прошли без осложнений. Отмечена устойчивая тенденция к артериальной гипертензии, признаки фибрилляции предсердий, дефицит пульса составил 12-20 уд/мин. По дренажам отмечалось выделение умеренного количества серозно-геморрагического отделяемого. На третьи сутки послеоперационного периода зафиксировано умеренное вздутие нижних отделов живота, аускультативно выслушивались единичные кишечные шумы.

Больной был переведен из ОРИТ в общую палату 13.11.2014. г. По дренажам – небольшое количество серозного отделяемого. Удален трубочный дренаж из полости малого таза. В 22.40 13.11.2014 г. состояние пациента ухудшилось, появились жалобы на затрудненное дыхание, одышку в покое, дискомфорт за грудиной, в связи с чем больной был переведен в ОРИТ. При объективном осмотре выявлены вздутие живота, неотхождение газов, фибрилляция предсердий – дефицит пульса составил 4-12 уд/мин, стойкая тенденция к артериальной гипертензии -160-180/100-120 мм рт. ст. Лабораторно отмечались явления дисэлектролитных расстройств: K — 3.47 ммоль/л, Na — 113 ммоль/л, Cl — 96,1 ммоль/л. Больному продолжена интенсивная терапия, направленная на коррекцию водно-электролитных расстройств, гемодинамических и дыхательных

расстройств, а также на стимуляцию кишечной перистальтики. На фоне терапии отмечена отрицательная динамика, сохранялись явления пареза кишечника, аускультативно - единичные кишечные шумы, в связи с чем 15.11.2014 г. в перидуральное пространство был установлен катетер и начато введение 0,25% раствора бупивакаина. Продлена интенсивная терапия, в результате которой практически регрессировали электролитные нарушения: K - 4,58 ммоль/л, Na - 134,0 ммоль/л, Cl – 105,0 ммоль/л. Лабораторно отмечался умеренно выраженный лейкоцитоз $(13,4\times10^9/\pi)$ с нейтрофильным сдвигом (п. -18%, с -70%). На фоне терапии отмечена положительная динамика - отчетливая перистальтика, отхождение газов, нормализация стула. Также наблюдалась стабилизация гемодинамических показателей, респираторной системы. По дренажам – скудное серозное отделяемое, 15.11.2014 г. удалены трубочный,

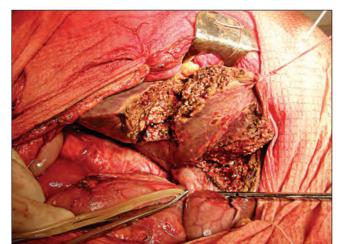


Рис. 5. Резекция V сегмента печени с абсцессом



Рис. 6. Резекционная поверхность

а 16.11.2014 г. — перчаточный дренажи из левого поддиафрагмального пространства.

Состояние пациента резко ухудшилось 18.11.2014 г. Вновь отмечено выраженное вздутие живота, отсутствие стула и неотхождение газов. Аускультативно — перистальтика не выслушивается, отмечается «шум плеска». По данным ЭКГ — синусовая тахикардия, артериальная гипертензия. Кроме того, вновь отмечены явления дыхательной недостаточности (больной обеспечен кислородной поддержкой), снижение диуреза до 900 мл. По дренажам — скудное серозное отделяемое. Лабораторно — без существенной динамики. По данным цифровой рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости, в плевральных полостях с обеих сторон был выявлен малый гидроторакс, а в брюшной полости — множественные тонкокишечные уровни и «арки» (рис. 8).

В связи с наличием клинических и рентгенологических признаков острой тонкокишечной непроходимости принято решение о выполнении энтероскопии.

Согласно данным энтероскопии в желудке, двенадцатиперстной и тонкой кишке слизистая розовая, изъязвления отсутствуют. Тонкая кишка вяло перистальтирует. Из желудка эвакуировано до 2 л застойного желудочного содержимого, из тонкой кишки — до 2,5 л застойного тонкокишечного содержимого. В тонкую кишку для декомпрессии и энтерального питания трансназально по проводнику был введен зонд № 15. При рентгенографическом исследовании зонд находится в тонкой кишке, сохраняются «арки», тонкокишечные уровни не определяются (рис. 9).

На фоне продолженной интенсивной терапии, медикаментозной стимуляции кишечной перистальтики состояние больного улучшилось, появилась перистальтика, отхождение газов, возобновился стул. 19.11.2014 г. с помощью правосторонней плевральной пункции эвакуировано до 400 мл серозного выпота.

20.11.2014 г. вновь отмечено ухудшение состояния — выраженное вздутие живота, отсутствие перистальтики,

«шум плеска». Сток по назоинтестинальному зонду — 2,3 л. Лабораторно — нарастание лейкоцитоза (до $28,9\times10^9/\pi$) с выраженным нейтрофильным сдвигом (п. — 17%, с. — 77%). По дренажам отделяемое отсутствует. Заподозрено наличие у больного мезентериального тромбоза. По результатам компьютерной томографии установлено наличие остаточной полости в проекции V сегмента печени, где определяются жидкость и пузырьки воздуха. К полости подведена дренажная трубка. Также у больного обнаружен выпот в воротах селезенки без признаков абсцедирования (рис. 10).

Назоинтестинальный зонд удален. Согласно результатам повторных энтеро- и колоноскопии слизистая оболочка пищевода, желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки розовая, без изъязвлений. Тонкая кишка вяло перистальтирует. Анастомоз находится на 90 см от ануса, состоятелен, просвет умеренно

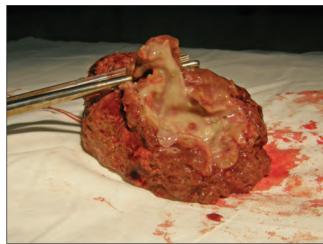


Рис. 7. Макропрепарат. Вскрыта полость абсцесса, содержавшего до 150 мл сливкообразного гноя без запаха. Стенка состоит из плотной рубцовой ткани



Рис. 8. Рентгенография органов брюшной полости. Множественные тонкокишечные уровни и «арки»



Рис. 9. Зонд в тонкой кишке, отмечаются тонкокишечные «арки»

деформирован. Из желудка удалено до 1,5 л застойного желудочного отделяемого, из тонкой кишки — до 2 л застойного тонкокишечного отделяемого, из толстой кишки — до 400 мл светлого отделяемого с примесью каловых масс. Трансназально в тонкую кишку установлен зонд № 15, аналогичный зонд трансректально заведен за зону анастомоза.

Продолжение на стр. 40.

А.М. Тищенко, д.м.н., профессор, Е.В. Мушенко, И.В. Сариан, к.м.н., Д.И. Скорый, д.м.н., Р.М. Смачило, к.м.н., ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

Современные технологии в лечении случая колоректального рака, осложненного частичной кишечной непроходимостью, абсцессом правой доли печени и ранним послеоперационным илеусом

Продолжение. Начало на стр. 38.

Реканализирована контрапертура в левом подреберье, установлен трубочный дренаж, по которому выделилось до 400 мл слизистого отделяемого зеленоватого цвета (бакпосев — E. coli, P. aeruginosa). Изменен режим антибактериальной терапии — назначен меропенем по 1 г 3 раза в сутки. Выполнена пункция обеих плевральных полостей. Слева эвакуировано до 200 мл серозного выпота, справа — 150 мл серозно-геморрагического.

На фоне продолженной интенсивной терапии, медикаментозной стимуляции кишечной перистальтики, энтерального питания через зонд с парентеральной нутриционной поддержкой наблюдалась положительная динамика. Восстановилась активная перистальтика, начали обильно отходить газы, у больного отмечен неоднократный самостоятельный стул (зонд из прямой кишки самопроизвольно выпал 22.11.2014 г.). Лабораторно — незначительный лейкоцитоз (до $10,4\times10^9/\pi$) с умеренным нейтрофильным сдвигом (п. -13%, с. -77%), признаки электролитных нарушений отсутствуют.

25.11.2014 г. на 15-е послеоперационные сутки пациент переведен в общую палату. Больному начато энтеральное питание. Удален трубочный дренаж из правого поддиафрагмального пространства — установлен резиновый выпускник, сняты швы с послеоперационной раны. 26.11.2014 г. — состояние пациента с положительной динамикой, ближе к средней тяжести. Наблюдается незначительное вздутие живота, выслушивается активная перистальтика, отмечено отхождение газов, неоднократный стул. Удален трубочный дренаж из подпеченочного пространства, установлен резиновый выпускник. По дренажу в левом поддиафрагмальном пространстве — до 400 мл асцитического выпота. Проводится энтеральное питание через зонд, отменена терапия, стимулирующая

кишечную перистальтику. В дальнейшем отмечена нормализация клинико-лабораторных показателей. Больной полностью переведен на энтеральное питание 28.11.2014 г. Назоинтестинальный зонд удален 30.11.2014 г. При контрольной рентгенографии органов брюшной полости патология не выявлена. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии 8.12.2014 г. под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства.

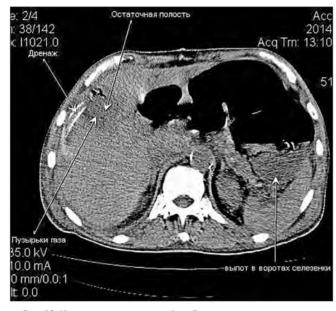


Рис. 10. Компьютерная томография. Выпот в воротах селезенки. В проекции резекционной поверхности остаточная полость, в ней жидкость и пузырьки воздуха. К полости подведена дренажная трубка (отмечено стрелками)

Выводы

Таким образом, комплексное использование современных методов хирургического лечения, анестезиологии и интенсивной терапии позволяет выполнять обширные оперативные вмешательства даже у пациентов старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией за счет уменьшения травматизации тканей, минимизации кровопотери и сокращения длительности операции. Применение механического шва при формировании межкишечных анастомозов не только позволяет ускорить проведение операции, но и повышает анатомическую, биологическую и механическую прочность формируемых соустий. Использование эндоскопических технологий в послеоперационном периоде является информативным диагностическим мероприятием, а в ряде случаев – альтернативой повторным операциям, выполняемым по поводу послеоперационных осложнений, таких как ранняя послеоперационная непроходимость. Мультидисциплинарный подход в лечении подобных пациентов позволяет избежать ненужных операций, уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить летальность.

Литература

- Захараш М.П. Проблема скрининга колоректального рака в Украине // Здоров'я України. — 2011. — № т2 (5). — С. 22-23.
- Колоректальный рак: динамика заболеваемости и смертности в кемеровской области / А.С. Животовский, А.Г. Кутихин, Ю.А. Магарилл [и др.] // Медицинский альманах. 2012. № 2 (21). С. 58-61.
- Электрофизиологические аспекты в дифференциальной диагностике механической и динамической послеоперационной кишечной непроходимости / А.Л. Вороной, В.Ю. Михайличенко, А.О. Миминошвили [и др.] // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2(53). — С. 134-136.
- A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction / Xiao-Li Chen, Feng Ji, Qi Lin [et al.] // World J Gastroenterol. – 2012. – № 18 (16). – P. 1968-1974.
- Adhesive small bowel obstruction: how long can patients tolerate conservative treatment? / S.C. Shih, K.S. Jeng, S.C. Lin // World J Gastroenterol. – 2003. – № 9 (3). – P. 603-605.
- Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group / S. Di Saverio, F. Coccolini, M. Galati [et al.] // World J. of Emergency Surgery. — 2013. — No. 8 (1). — P. 42-56.
- 7. Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer / S.W. Jeong, J.Y. Jang, T.H. Lee [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. 2012. № 27(2). P. 248-255.
- 8. Guo Shi-Bin. Decompression of the small bowel by endoscopic long-tube placement / Zhi-Jun Duan, Shi-Bin Guo // World J Gastroenterol. $-2012.-\ N\!\!\!\! \ \, 18\ (15).-P.\ 1822-1826.$

Энзалутамид одобрен FDA для лечения больных кастрационно-резистентным РПЖ, не получавших ранее химиотерапию

11 сентября Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило ингибитор рецепторов андрогенов второго поколения энзалутамид для лечения больных кастрационно-резистентным раком простаты, не получавших ранее химиотерапию. Энзалутамид является пероральным ингибитором рецепторов андрогенов, который уже продемонстрировал улучшение общей выживаемости у больных метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ), которые ранее получали доцетаксел.

Основанием для одобрения FDA стали результаты рандомизированного исследования PREVAIL. В этом исследовании 1717 пациентов с мРПЖ были рандомизированы в группу, получавшую энзалутамид перорально в дозе 160 мг/сут, а также в группу плацебо. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были главными критериями эффективности. Уже в промежуточном анализе были показатамида: риск смерти снижался на 30% (НК 0.70: 95% ДИ 0.59-0.83: p<0.0001), a риск прогрессирования, доказанного при рентгенологическом обследовании, - на 81% (HR 0,19; 95% ДИ 0,15-0,23; p<0,0001). Ha момент проведения анализа 28% больных в группе энзалутамида и 35% в группе плацебо погибли. Оценочная медиана ОВ составила 32.5 мес для энзалутамида и 30.2 мес для группы плацебо. Медиана ВБП составила 3,9 мес в группе плацебо и не была достигнута в группе энзалутамида. Основываясь на достоверных отличиях в снижении риска смерти и прогрессирования для энзалутамида, независимый комитет, занимавшийся мониторингом данного исследования, признал препарат эффективным.

Tomasz M. Beer et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr LBA1); www. fda.gov

Подготовила Катерина Котенко

Почечная недостаточность связана с повышенным риском формирования папиллярного почечноклеточного рака

Терминальная стадия почечной недостаточности и приобретенная кистозная болезнь почек, ассоциированная с диализом, являются известными факторами риска папиллярной почечноклеточной карциномы (ППКК). Тем не менее достоверные данные о корреляции между исключительно почечной недостаточностью и частотой ППКК отсутствуют.

Группа исследователей из США провели ретроспективный анализ базы данных пациентов с целью выявления лиц, перенесших экстирпацию почки в связи с почечноклеточной карциномой (ПКК) за период с 1992 по 2012 год. Из анализа были исключены больные, находящиеся на момент предоперационного периода в терминальной стадии почечной недостаточности, с показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м².

В общей сложности 1226 пациентов соответствовали критериям включения в наблюдение, из которых у 15% отмечалась ППКК. Авторами была выявлена взаимосвязь между гистологически подтвержденным папиллярным типом ПКК и увеличением частоты хронической болезни почек (ХБП) в предоперационном периоде (р=0,021). Многофакторный регрессионный анализ показал, что такие факторы, как мужской пол, раса и снижение функции почек, классифицируемое по СКФ, и стадии ХБП, были независимо связаны с более высокой вероятностью развития ППКК по

сравнению с другими гистологическими вариантами ПКК.

На основании полученных данных исследователи пришли к заключению, что в большой группе пациентов с ПКК снижение почечной функции было независимо связано с увеличением вероятности такого гистологического типа рака почки, как ППКК. Полученные результаты в совокупности с имеющейся информацией, свидетельствующей в пользу сходства процессов экспрессии белка в клетках ППКК и резидентных стволовых клетках, интенсифицирующихся при поражении почек, вероятно, свидетельствуют о взаимосвязи между повреждением почек и ППКК.

Woldu S.L., Weinberg A.C., RoyChoudhury A., Chase H., Kalloo S.D., McKiernan J.M., DeCastro G.J. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. Int Urol Nephrol. 2014.

Комбинация лидокаиновых суппозиториев и перипростатической блокады во время трансректальной биопсии простаты: проспективное рандомизированное исследование

Целью исследования японских ученых стал поиск наиболее эффективного местного обезболивания для проведения процедуры трансректальной биопсии простаты под контролем трансректальной ультрасонографии. В наблюдение были включены 123 пациента, перенесших трансректальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением в связи с повышением уровня простатического специфического антигена и/или подозрительными результатами пальцевого ректального исследования, которые были рандомизированы на три группы. В первой (n=41) больные получали 60 мг лидокаина в виде суппозиториев, во второй (n=41) пациентам проводилась перипростатическая нервная блокада

(инъекция 10 мл лидока- ина гидрохлори- да), в третьей группе (n=41) перед проведением 10-точечной трансректальной биопсии простаты под ультразвуковым наведением использовалась комбинация лидокаиновых суппозиториев с перипростатической блокадой. Болевые ощущения оценивались на каждом этапе процедуры по 10-балльной визуальной аналоговой шкале.

Уровень простатического специфического антигена варьировал в пределах от 0,39 до 90,1 (среднее значение 8,76 нг/мл; стандартное отклонение 11,08 нг/мл). В ходе сравнения средних показателей выраженности боли были выявлены значительные различия между первой и второй (р=0,004), первой и третьей (р=0,001), а также второй и третьей (р=0,001) группами пациентов. В целом показатели представителей третьей группы в отношении снижения интенсивности болевого синдрома были лучше, что подтверждалось наиболее низкими оценками его выраженности по данным визуальной аналоговой шкалы.

Таким образом, применение комбинации суппозиториев с лидокаином и перипростатической блокады с введением лидокаина продемонстрировало более выраженный аналгетический эффект при проведении трансректальной биопсии простаты под ультразвуковым наведением по сравнению с таковым каждой из этих методик в отдельности.

Lunacek A., Mrstik C., Simon J., Frauscher F., Schwentner C., Radmayr C., Horninger W., Plas E. Combination of lidocaine suppository and periprostatic nerve block during transrectal prostate biopsy: A prospective randomized trial. Int J Urol. 2014.

Подготовил **Антон Пройдак**



Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

Потужний анальгетичний ефект:

40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)1

🔷 Швидка і тривала дія:

Аналгезія за 7-13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози ²

Ж Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:

Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі 3** Перевершує традиційні НПЗЗ* за гастродуоденальною безпекою 5,6

> ДИНАСТАТ (парекоксиб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю. Спосіб застосування та дози: Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40мг в\в или в\м. потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг\добу. Протипоказання: підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліпи носової порожнини, активна пептична виразка, тяжкі порушення функції печінки, запальні захворювання кишечнику, застійна серцева недостатність, ІХС. Лікування больового синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ). Третій триместр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. Побічні реакції: післяопераційна анемія, гіпокаліємія, ажитація, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, дихальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остеїт, свербіж. Особливості застосування: тривале застосування інгібіторов ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних явищ. У пацієнтів. які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорації, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Опіоїдні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами СҮРЗА4 і СҮР2С9 може збільшувати АUC парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінового часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. Фармакологічні властивості: парекоксиб натрію - проформа вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. Категорія відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для пікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Ресстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 03.11.2009

*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; **дослідження на здорових добровольцях.







				"крРі			6								"крті			6			_
				ов'я України 21 стор	ахунковий центр	МФО банку:	3 2 0 6 4			Касир:					ов'я України 21 стор	ахунковий центр	МФО банку:	3 2 0 6 4			Касир:
				ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр	Розрахунковий рахунок:	6 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3			Контролер: Бухгалтер:					ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр	Розрахунковий рахунок:	2 6 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3			Контролер:
Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:		Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5 2	Призначення та період	платежу:	Платник:	Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	,	Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5 2	Призначення та період	платежу:	Платник:
,			RH	тені	смоді	Іов	I								кіш	нвти	KE				

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також

у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

Передплатний індекс— 37634 Періодичність виходу— 5 разів на рік Вартість передплати— 250,00 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 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код СДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон відділу передплати (044) 521-86-98.

E-mail: podpiska@health-ua.com

Анкета читателя

Здо	POB'A	Укр	аїни
, ,	медична г	ABETA	

	Нам важно знать ваше мнение!
Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:	Понравился ли вам тематический номер «Онкология, гематология, химиотерапия»?
Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.	«Онкология, гематология, химиотерания»:
Укажите сведения, необходимые для отправки тематического ном <mark>ера</mark>	Назовите три лучших материала номера
«Онкология, гематология, хими <mark>отерапия»</mark>	1
Фамилия, имя, отчество	2
	3
Специальность, место работы	Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номера
Индекс	
город	
районобласть	Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?
улица дом	
корпусквартира	Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
Телефон: дом	«Онкология, гематология, химиотерапия»?
раб.	На какую тему?
моб.	
E-mail:	7
* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных	Является ли для вас наше издание эффективным для повышен врачебной квалификации?



Кадсила®

трастузумаб эмтансин

Вторая линия терапии HER2-положительного метастатического рака грудной железы¹⁻⁵

Первый в мире конъюгат моноклонального антитела и химиопрепарата 1, 2

Сочетает действие трастузумаба и контролируемую цитотоксическую активность в отношении клеток опухоли³

Достоверно увеличивает медиану ОВ до 31 месяца и медиану ВБП до 9,6 месяцев 1, 2



КАДСИЛА^{*}: информация о препарате

Де**йствующее вещество:** трастузумаб эмтансин. **Форма выпуска.** Порошок для концентрата для раствора для инфузий. 1 флакон 15 мл содержит 100 мг для дози рования препарата. 1 флакон 20 мл содержит 160 мг для дозирования препарата. **Механизм действия.** Кадсила® представляет собой конъюгат антитела с химмопре паратом, в котором антитело представлено трастузумабом — гуманизированным моноклональным антителом к рецепторам 2 типа эпидермального фактора роста поратом, в котором антигного пуде, аволем трак, тумановующей поратом в менером ресстанов конструкций в поратом об тором в менером стабильного тиоэфирного связывающего агента МСС (4 [N-малеимидометил] циклогексан-1-карбоксилат). Эмгансин относится к комплексу МСС-DM1. С каждой молекулой трастузумаба связано, в среднем, 3,5 молекулы DM1. Трастузумаб эмтансин специфически связывается с рецепторами HER2. Конъюгация DM1 с трастузумабом обеспечивает селективность цитотоксического агента, действие которого направлено на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, тем самым увеличивая внутриклеточную доставку DM1 непо-средственно к злокачественным клеткам. После связывания с рецептором HER2 трастузумаб эмтансин подлежит рецептор-опосредованной интернализации и даль-нейшей деградации лизосомами, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (прежде лизин-MCC-DM1). **Показания.** Препарат Кадсила® в качестве монотерапии показан для лечения HER2-положительного неоперабельного местнораспостраненного или метастатического рака грудной железы у взрослых пациентов, которые раньше получали лечение трастузумабом и таксанами в режиме монотерапии или в комбинации, а так же в случае, если: эти пациен і ранее получали терапию в связи с местнораспостраненным или метастатическим раком молочной время или в течение 6 месяцев после окончания адъювантной терапии. **Противопоказания**. Повышенная чувствительность к активному веществу или другому компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Пациенты, получающие препарат Кадсила®, должны иметь опухоль с НЕR2-положительным статусом, который оценивается с помощью иммуногистохимического анализа (IHC) на 3 + балла или имеет степень ≥ 2,0 при оценке с помощью валидированного метода гибридизации in situ (ISH). С целью предотвращения медицинских ошибок важно проверить этикетки флаконов, чтобы убедиться, что лекарственный препарат, который был подготовлен и вводится, — это Кадсила" (грастузумаб эмтансин), а не Герцептин" (грастузумаб). Рекомендуемая доза препарата Кадсила" составляет 3,6 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (21-дневный цикл) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Начальную дозу вводят в виде 90-минутной инфузии. Необходимо наблюдать за состоянием пациента во время проведения инфузии и, по крайней мере, в течение 90 минут после введения начальной дозы препарата на предмет появления лихорадки, озноба или других реакций, связанных с инфузией. Следует внимательно следить за возможным появлением подкожной инфильтрации в месте введения препарата. Если предыдущие инфузии переносились хорошо, следующие дозы препарата Кадсила® можно вводить в виде 30-минутной инфузии; необходимо наблюдать за состоянием пациента во время проведения инфузии и, по крайней мере, в течение 30 минут после инфузии. При появлении опасных для жизни инфузионных реакций введение препарата Кадсила® необходимо прекратить. *Отсроченная или пропушенная доза.* Если чузии. При положнить опслов должно в необходимо ввести как можно скорее; не спедует ждать до следующего запланированного цикла. Схема введения препарата должна быть скорректирована для поддержки 3-недельного интервала между введениями доз препарата. Следующую дозу следует вводить в соответствии с рекомендациями по дозировке (3,6 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (21-дневный цикл) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности). Изменение дозы препарата. Устранение симптоматических побочных реакций может потребовать временного прекращения введения препарата или прекращения лечения препаратом кадсила® в соответствии с рекомендациями: допускается первое снижение дозы до 3 мг/кг, второе снижение дозы до 2,4 мг/кг, дальнейшее снижение дозы неприемлемо (лечение следует прекратить). Дозу препарата Кадсила[®] не следует повторно повышать после того, как было проведено ее снижение. Специальные инструкции по применению. Восстановленный раствор препарата Кадсила[®] следует разводить в инфузионных пакетах из поливинилхлорида или полиолефина, не содержащего в своем составе латекса и поливинилхлорида. Если для инфузии применяется раствор 0,9% (9 мг/мл) натрия хлорида, необходимо использование полиефирсульфонного фильтра (PES) с диаметром пор 0,22 микрон. Инструкция по разведению. С помощью стерильного шприца медленно вводят 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 100 мг трастузумаба эмтансина. С помощью стерильного шприца медленно вводят 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 160 мг трастузумаба эмтансина. Путем вращения осторожно перемешивают содержимое флакона до полного его растворения. Флакон трясти строго запрещается. Восстановленный раствор перед его применением необходимо проверить визуально на присутствие твердых частиц и возможное изменение цвета. Восстановленный раствор не должен содержать видимых частиц, должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Цвет восстановленного раствора должен быть от бесцветного до светло-коричневого. Не использовать восстановленный раствор, если он содержит видимые частицы или мутный, или изменил цвет. Определяют необходимый объем раствора на основе дозы 3,6 мг эмтансин трастузумаба/кг массы тела. Соответствующее количество раствора необходимо отобрать из флакона и добавить в инфузионный пакет, содержащий 250 мл раствора 0,45% (4,5 м/мл) натрия хлорида или 0,9% (9 мг/мл) натрия хлорида по 0,5% (9 мг/мл) натрия хлорида можно использовать без полиефирсульфонного фильтра (РЕS) с диаметром пор 0,22 микрон. Если для инфузии применяется раствор 0,9% натрия хлорида, необходимо использовать без полиефирсульфонного фильтра (РЕS) с диаметром пор 0,22 микрон. Если для инфузии применяется раствор 0,9% натрия хлорида, необходимо использование полиефирсульфонного фильтра (РЕS) с диаметром пор 0,22 микрон. Раствор, подготовленный для проведения инфузии, необходимо немедленно использовать. При хранении раствор для инфузии не замораживают и не встряхивают. Восстановленный продукт предназначен только для однократного применения. Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно локальным требова-

Кадсіла® Порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаб емтансин 100 мг Для внутрішньовенних інфузій після відновлення і подальшого розведення □ 1 флакон

Кадсіла® Порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаб емтансин 160 мг Для внутрішньовенних інфузій після відновлення і подальшого розведення 1 флакон

ниями. Восстановленный раствор физически и химически стабилен в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 ° С. С микробиологической точки зрения препарат лолжен быть использован немедленно. Если предарат не использован немедленно, флаконы с восстановленным раствором могут сохраняться в течение 24 часов при должного и должного в при условии, что приготовление восстановленного раствора происходило в контролируемых и валидированных условиях. После 24 часов хранения неиспользованный трастузумаб эмтансин следует утилизировать. Готовый (разведенный) раствор препарата Кадсила* в 0,9% (9 мг/мл) растворе натрия хлорида или 0,45% (4,5 мг/мл) растворе натрия хлорида стабилен в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C по условии, что приготовление восстановленного раствора происходило в контролируемых и валидированных условиях. Могут наблюдаться частицы при хранении при разведения в 0,9% растворе натрия хлорида. **Несовместимость.** Не следует использовать раствор глюкозы (5%), поскольку он приводит к агрегации белка. **Передозировка.** Антидот трастузумаба эмтансина неизвестен. **Побочные реакции.** Безопасность применения препарата Кадсила® оценивалась в ходе проведения клинических исследований с участием более 880 пациентов с раком молочной железы, при этом: наиболее частыми серьезными побочными реакциями были гипертермия, тромбоцитопения, рвота, боль в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пульмонит; наиболее частыми побочными реакциями (≥ 25%) при применении трастузумаба эмтансина были кровотечения (включая носовые кровотечения), повышение уровня трансаминаз, слабость, костно-мышечная боль, головная боль; большинство побочных реакций были 1 или 2 степени тяжести; наиболее частыми побочными реакциями 3 или 4 степени тяжести (> 2%) по критериям NCI-СТАЕ были тромооцитопения, спабость, повышение уровня трансаминаз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечная боль, нейтропения. Срок годности: 3 года. Условия хранения. Хранить при температуре 2-8 ° С в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор и раствор для инфузий не замораживать. Условия отпуска. По рецепту.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Кадсила® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата (приказ МЗ Украины №545 от 07.08.2014). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. Р. с. M3 Украины № UA/13770/01/01, UA/13770/01/02 от 07.08.2014. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

0В — общая выживаемость. ВБП — выживаемость без прогрессирования.

000 «Рош Украина»: Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41. www.roche.ua

A CASISTANTIAN CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR OF T



Швидко

Ефективно

Дексалгін® ін'єкт Діюча речовина: декскетопрофену трометамол 5 ампул по 2 мл розчину для ін'єкцій / концентрат для приготування розчину для інфузій **Аналгетик** Дексалгін[®] Декскетопрофену трометамол · Анальгетик 10 таблеток, вкритих оболонкою · Для внутрішнього застосування BERLIN-(MENA BERLIN-CHEMIE MENARINI MEZ!

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС МО1А Е17

ить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг); 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 1

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг; Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого та помірного ступеня (Дексалгін® таблетки) до болю сер ксалгін[®] ін'єкт) інтенсивності.

допомі них речовин препарату; активна фаза виразкової хвороби/кровотеча у травному городів ружених фактів виразки або кровотечі) а також хронічна диспепсія; кровотеча або ії гразі або підвищена кровоточивість; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; 50 мл/хв); тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю); геморагічний Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або д тракті або підозра на наявність, рецидивуючий перебіг виразкової хвороби/кровотеча у травному тракті в анамнезі (не менше перфорації у травному тракті в анамнезі, пов'язані з застосуванням НПЗЗ, кровотеча у травному тракті, інші кровотечі в активи бронкіальній астима в анамнезі, тякка серцева недостатність; помірне або тякке порушення функції нирок (кліренс креатиніну з діатез або інші порушеннях згортання крові; ІІІ триместр вагітності та період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Розчин для ін'єкций: рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. За необхідності повторну дозу в тодя короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не більше 2-х діб). Хворих ь за 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для переводити на пероральне застосування аналгетиків, коли це можливо.

Таблетки: залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4 - 6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати мінімум за 30 хв до їди.

Побічні дії: нейтропенія, анафілактичні реакції, відсутність апетиту, запаморочення, сонливість, розпливчастість зору, припливи, артеріальна гіпертензія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, нудота та/або блювання, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, пептична виразка, кровотеча з виразки або її перфорація, висип, кропив'я іка, акне, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, поліурія, патологічні показники функціональних проб печінки.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Дексалгін® ід 25.01.2014 №77, Дексалгін® ін'єкт від 29.10.2010 №929). **Перед застосуванням та/або призначені ям обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**Виробник Дексалгін®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

Виробник Дексалгін[®] ін'єкт: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

- Пнотрукції для медичного застосування препаратів Дексалгін® ід 25.01.2014 №77 та Дексалгін® ін'єкт від 29.10.2010 №929.

 Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні′, що були зареєстровані у 2006 р та мають діючу речовину "декскетопрофен" (PharmXplorer/Ukraine Data, MAT 07/2014, UN, M01A market).

 Marenco JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis.Clin Drug Invest 2000, 19:247-
- *Materico dc, et al. A miniteritie, randomised, deade plant date (1975), 4 Metscher B, et al. Dexketoprofer-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151.

 4 Metscher B, et al. Bandomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513.

 5 Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8.

 7 Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52.

 8 Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152.

 9 Barbanoj MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.



BERLIN-CHEMIE **MENARINI**