



№ 5 (51)
грудень 2017 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія



Подія

Діагностика,
скрининг, профілактика
и персоналізована
терапія рака
молочної залози

Читайте на сторінці 14

Доктор медичних наук

Елена Колесник

2017 год:
підводя ітоги

Читайте на сторінці 6

Професор

Харальд цур Хаузен

Глобальний погляд
на проблему
профілактики
раку шийки матки

Читайте на сторінці 18

Доктор медичних наук,
професор

Алексей Ковалев

Школа онколога.
Рак молочної залози

Читайте на сторінці 23

Професор

Авирам Ниссан

Методика NIPES:
расширение
возможностей лечения
больных перитонеальным
карциноматозом

Читайте на сторінці 26

ТЕЦЕНТРИК[®]
атезолізумаб

Roche

ІМУНОТЕРАПІЯ – НОВА ЕРА В ОНКОЛОГІЇ¹

ТЕЦЕНТРИК[®]

- ПЕРШИЙ І ЄДИНИЙ зареєстрований PDL-1 інгібітор в імунотерапії раку^{* 2}
- активує протипухлинну імунну відповідь³
- зменшує ріст пухлини³

Тецентрик[®]
Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату Тецентрик[®] становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або несприятливої токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик[®] не слід вводити внутрішньовенно струмно або болюсно. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик[®] є рідиною від безбарвного до легкого жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінені колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через крапельницю з чи без стерильним, апрогеним, з низьким рівнем зв'язування з білками вбудованим фільтром (розмір пор 0,2–0,22 мікрони). Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.

Протипоказання. Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату Тецентрик[®] становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або несприятливої токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик[®] не слід вводити внутрішньовенно струмно або болюсно. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик[®] є рідиною від безбарвного до легкого жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінені колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через крапельницю з чи без стерильним, апрогеним, з низьким рівнем зв'язування з білками вбудованим фільтром (розмір пор 0,2–0,22 мікрони). Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.
Приготування розчину. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик[®] є рідиною від безбарвного до легкого жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінені колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. Підготуйте розчин для інфузії: наберіть 20 мл препарату Тецентрик[®] з флакона; розведіть в інфузійному пакеті із полівінілхлориду (PVC), поліетилену (PE) або поліпропілену (PP) об'ємом 250 мл, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій; препарат слід розводити лише 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій; змішайте розведений розчин шляхом обережного перевертання; не струшувати; утилізуйте використані або порожні флакони препарату Тецентрик[®].

Препарат не містить консервантів. Розчин після приготування слід ввести негайно. Якщо розведений розчин препарату Тецентрик[®] не введений негайно, він може зберігатися при кімнатній температурі протягом не більше 6 годин з часу його приготування. Це включає зберігання при кімнатній температурі розчину для інфузії в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину; або в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C протягом не більше 24 годин. Не заморожувати. Не струшувати.

Побічна дія. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) у пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик[®], були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%).

Фармакологічні властивості. Атезолізумаб є негликозильованим імунoglobulinom IgG1 капла, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і BTLA-1. Це вивільняє PD-1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукції залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлинноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-1 з PD-1/BTLA-1 рецепторами, які виявлені на T-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної T-клітинної активності, T-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 2 роки.

Категорія відпуску: за рецептом.
Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату Тецентрик[®] міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01). Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Список використаної літератури:

1. D.Khalil et al. Advances in Cancer Research. Vol.128. 2015
2. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drz.com.ua>. Access May 2017
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик[®] (Наказ МОЗ України № 295 від 20.03.2017)

* В Україні.

UA.TCM.17.005

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

НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ до нового рівня ВИЖИВАННЯ¹⁻⁴

- Монотерапія – нерезектабельної або метастатичної меланоми⁴
- Монотерапія – першої лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли $\geq 50\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR або ALK⁴
- Монотерапія – локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли $\geq 1\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або планову терапію при позитивних мутаціях EGFR або ALK⁴

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

Препарат Кітруда® показаний дорослим: як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія 1-ї лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли $\geq 50\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; як монотерапія локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли $\geq 1\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або таргетну терапію при позитивних мутаціях EGFR та/або ALK. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки пембролізумабу при застосуванні чотирьох варіантів дозування препарату (2 мг/кг 1 раз у 3 тижні, 200 мг 1 раз у 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні) проводили в клінічних дослідженнях за участю 2 953 пацієнтів із меланою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями ($>10\%$) при введенні пембролізумабу були втома (24%), висип (19%), свербіж (17%), діарея (12%), нудота (11%) і артралгія (10%). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. **Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією до застосування препарату КІТРУДА®.** МСД не рекомендує застосовувати препарат в цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції до медичного застосування даного препарату.

Посилання: 1. Robert C, Schachter J, Long GV та інші дослідники для KEYNOTE-006. Пембролізумаб в порівнянні з іпілімумабом у пацієнтів з меланою. N Eng J Med. 2015;372(26):2521-2532. 2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, та інші. Пембролізумаб в порівнянні з доцетакселом для раніше лікованих, PD-L1-позитивних пацієнтів з метастатичним або локально прогресуючим недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-010). Lancet. 2016; 387(10027): 1540-1550. 3. Martin Reck, Delvys Rodriguez-Abreu, Andrew G. Robinson та інші. Пембролізумаб в порівнянні з хіміотерапією у пацієнтів з PD-L1-позитивним недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-024). N Eng J Med. 2016; 375 (19): 1823-1833. 4. Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року.

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

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Матеріал виготовлений: серпень 2017. Матеріал придатний до: серпень 2018.



ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.
Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишть нам на адресу:
medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>.
Авторські права © [2017] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



Партнерство во имя жизни пациентов: иммуноонкология и компания MSD уверенным шагом вошли в практику врачей-онкологов



Даже сегодня, в XXI веке, несмотря на высокий уровень развития медицинской науки и использование в лечении новейших технологий, существуют заболевания, диагностирование которых воспринимается пациентом как приговор. Онкология (а именно о ней пойдет речь) становится источником страданий и боли для все большего числа людей во всем мире. Глубокое изучение данной проблемы и поиск принципиально новых подходов в лечении рака остаются наиболее актуальными задачами для медицины и других отраслей науки. Несколько лет назад труд большого количества ученых и многомиллиардные инвестиции в разработку новых лекарственных средств позволили совершить настоящую революцию в лечении рака. Сегодня мы хотим рассказать о пути компании MSD, которая в 2014 г. зарегистрировала первый в мире анти-PD-1 ингибитор – пембролизумаб (Китруда®). С апреля 2017 г. иммуноонкологический препарат Китруда® стал доступен и в Украине. «Ключ силы духа» – именно так говорят сегодня о пембролизумабе.



Об особенностях выведения на рынок Украины инновационных препаратов, в частности для лечения онкологических пациентов, рассказала руководитель департамента инновационных лекарственных средств компании MSD Маргарита Огневенко.

Каковы основные приоритеты в работе компании MSD – одного из мировых лидеров в области здравоохранения?

– Наша миссия заключается в исследовании, разработке и развитии новых подходов к лечению, предоставлении инновационных лекарственных средств и услуг, которые предназначены для спасения жизни и лечения людей. Независимо от того как мы изменяемся и развиваемся, наши ценности и политика остаются неизменными.

Работа «MSD Украина» направлена на расширение доступа пациентов к инновационным продуктам в сфере онкологических заболеваний, лечение вирусных гепатитов и ВИЧ/СПИДа, борьбу с антибиотикорезистентностью, а также внедрение современных технологий в области репродуктологии.

В последние годы основные усилия компании направлены на разработку лекарственных средств, позволяющих бороться с заболеваниями в тяжелых стадиях, когда бессильны традиционные методы лечения. Одно из последних достижений нашей компании – Китруда®. Сегодня этот революционный препарат участвует более чем в 600 клинических исследованиях, как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, и применяется для лечения более 30 видов рака. Это самая масштабная в мире исследовательская кампания в иммуноонкологии, которая продолжает расширяться. Динамику оцените сами: всего лишь несколько месяцев назад это было 500 исследований, сегодня уже более 600. Компания MSD видит в иммуноонкологии большой потенциал, способный изменить жизнь многих пациентов с онкологическими заболеваниями.

600 исследований – это ведь колоссальный объем информации! Как во всем этом разобраться практикующему врачу?

– Все верно, это не просто информация, это огромный объем специфических данных, в которых разобраться иногда сложно даже специалистам очень высокого уровня. Тем более что информация по исследованиям постоянно обновляется. Недавно на Мировом конгрессе по раку легкого в Йокогаме (IASLC 2017) были обнародованы данные по эффективности препарата Китруда® в первой линии терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высокой экспрессией PD-L1 >50% (KEYNOTE-024) в сравнении со стандартной химиотерапией. Выживаемость пациентов на фоне лечения препаратом Китруда® более чем в 2 раза выше, чем на фоне химиотерапии: медиана общей выживаемости составила 30 и 14,2 мес соответственно, а 2-летняя общая выживаемость больных, получавших препарат Китруда®, достигла 51,5%.

Значимыми являются данные длительного наблюдения пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, где 4-летняя общая выживаемость пациентов, принимавших препарат Китруда®, составила 37%, а тех, кто получал ее в первой линии терапии, – 48%.

Иммуноонкология – наука очень молодая, практикующим врачам-онкологам необходимы неоспоримые данные, подтвержденные многочисленными клиническими исследованиями, а также данные по безопасности и эффективности новой терапии в сравнении с уже имеющимися видами лечения. Именно для того чтобы точно определить, какие пациенты получают наибольшую пользу от применения пембролизумаба, наша компания ежегодно вкладывает около 3 млрд долларов в клинические исследования. Наша миссия в Украине – не просто передать эти данные врачу-онкологу, а стать надежным партнером, тем проводником, который ориентирует врача в лабиринте знаний и укажет верное решение для каждого конкретного пациента. Именно поэтому мы разрабатываем специальные образовательные программы для врачей-онкологов, благодаря которым каждый доктор сможет не только получить понимание данных клинических исследований, но и обсудить возникающие в практике вопросы с ведущими специалистами.

Вы говорите о специальных критериях при назначении препарата Китруда®?

– Верно, все эти критерии сформированы на основе результатов клинических исследований.

Мы понимаем всю важность инновационного лечения и связанную с ним ответственность.

На сегодня в Украине Китруда® показана в первой линии терапии пациентов с нерезектабельной и/или метастатической меланомой, а также с метастатическим НМРЛ, если экспрессия опухолевых клеток PD-L1 >50%.

Именно экспрессия PD-L1 – этот тот диагностический инструмент, который позволяет предварительно оценить возможный положительный эффект от назначения препарата Китруда® пациентам с НМРЛ. Это, в свою очередь, дает врачу и пациенту более полную картину для определения дальнейшего лечения. Именно поэтому мы решили развернуть всеукраинскую программу бесплатного PD-L1 тестирования.

Помимо вывода инновационных препаратов на рынок, какие еще задачи решает сегодня компания MSD?

– Мы стараемся максимально облегчить доступ к препаратам нашей компании. К сожалению, сложившаяся в стране социально-экономическая ситуация налагает существенные ограничения на доступ пациентов к лечению современными инновационными препаратами. Большая часть лекарственных средств покупаются за счет больных, и основная задача – привлечь к этой проблеме внимание государства, которое должно обеспечивать доступ к инновационному лечению, как это происходит в странах Евросоюза и в США.

Внедрение страховой медицины и системы реимбурсации в Украине поможет в решении данного вопроса и, на наш взгляд, позволит значительно расширить доступ к инновационному лечению.

Многие пациенты, до того как пембролизумаб компании MSD был зарегистрирован в Украине, покупали его в других странах или выезжали на лечение в Германию или Израиль. После регистрации препарата возможность лечиться появилась у пациентов и в Украине. Основная инвестиция – это инвестиция в жизнь. Мы постоянно ищем возможность помочь пациентам получить инновационное лечение. Первым шагом является проведение клинических исследований, вторым – обеспечение наличия препарата в аптеках страны, и, конечно же, важным остается доступ к таким препаратам через государственное обеспечение. В настоящее время мы готовим пакет документов для включения пембролизумаба в Национальный перечень лекарственных средств, понимая, что для данной группы пациентов нет альтернативного пути получить лечение. Диалог с государством, направленный на обеспечение пациентов современными методами лечения, – нормальная практика в цивилизованном обществе.

И все же, почему «ключ силы духа»?

– Ключ – потому что пембролизумаб открывает дверь в новую реальность, где онкология – не приговор, и это дает силы бороться за жизнь каждого пациента.



профессор Алексей Алексеевич Ковалев.

Почему мы говорим об иммуноонкологии как о принципиально новом подходе к лечению рака?

– Сегодня мы действительно «не открываем новую главу, а начинаем новую книгу» клинической онкологии. Ранее полученный опыт терапии злокачественных опухолей с помощью цитостатиков и таргетных препаратов выявил масштабную проблему, которая до сих пор не разрешена: это феномен первичной и приобретенной химиорезистентности опухолевых клеток.

Целью нового терапевтического направления являются не клетки самой опухоли, а клетки ее микроокружения, клетки иммунной системы. Элиминация опухолевых клеток осуществляется активированными Т-лимфоцитами, однако опухоль имеет множество механизмов, которые позволяют ей не только сосуществовать с иммунной системой, но и вообще избежать иммунного контроля на стадии прогрессирования заболевания.

Благодаря терапевтическим анти-CTLA-4, анти-PD-1 и анти-PD-L1 антителам, действующим в условных иммунных контрольных точках, активированные Т-лимфоциты не только распознают антигенпрезентирующие мутированные клетки рака, но и избегают подавляющего влияния опухоли на клетки иммунной системы. В результате клеточное звено иммунитета эффективно борется с опухолью.

В этом и заключается новая иммунотерапия рака, механизмы которой отличаются от действия иммунных препаратов прошлого поколения.

Эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек была подтверждена результатами множества нашумевших клинических исследований, в частности в программе клинических испытаний пембролизумаба KEYNOTE. Эти препараты, ворвавшись в современную клиническую онкологию, изменяют ее просто на глазах.

При каких злокачественных опухолях иммунотерапия имеет доказанную эффективность?

– В настоящее время достижения видны на примере так называемых иммуногенных опухолей. К таковым относят кожную меланому, немелкоклеточный рак легкого, а также различные виды уротелиального рака. В современные стандарты уже включены методы иммунотерапии пациентов с опухолями таких локализаций.

В мае 2017 г., проанализировав результаты нескольких исследований, FDA причислило к иммуногенным все опухоли с микросателлитной нестабильностью и рекомендовало для них иммунотерапию ингибитором иммунных контрольных точек – пембролизумабом. Теперь этот уникальный препарат входит в стандарты лечения пациентов с опухолями разных локализаций.

Согласитесь, рекомендации лечить опухоль не по принципу принадлежности к какому-либо органу, как это было всегда, а по набору ее молекулярных характеристик являются действительно революционными.

В этом году в Украине стартовала программа бесплатного PD-L1 тестирования для пациентов с немелкоклеточным метастатическим раком легкого. Какие перспективы это открывает?

– Я вижу в этом как минимум два положительных момента. Прежде всего, бесплатный тест на наличие экспрессии белка PD-L1 снизит экономическую нагрузку на больных во время лечения. Но есть еще и другая польза. К сожалению, в некоторых украинских онкологических клиниках терапию пациентов с раком легкого начинают без всестороннего морфологического и молекулярного изучения тканей опухоли – только по так называемой цитологической верификации.

Выявление экспрессии PD-L1 поможет новому взглянуть на проблему в целом и мотивирует наших онкологов следовать современным протоколам диагностики и лечения, а именно проводить полноценные гистогенетические исследования и использовать персонализированный подход к пациенту.

Что бы Вы хотели пожелать нашим читателям в наступающем новом году?

– Во время Второй мировой войны улицы Лондона пестрели плакатами «Сохраняйте спокойствие и продолжайте делать свое дело». Сохранять спокойствие и продолжать работу я пожелал всем коллегам, которые собрались на конференцию по персонализированному лечению рака в Запорожье в октябре текущего года. Этого же я желаю и всем читателям журнала. Ну и, конечно, здоровья.

Подготовила Екатерина Марушко

ПРЕС-РЕЛІЗ

Исследование III фазы IMpower150 показало, что Тецентрик® в комбинации с препаратом Авастиг® и химиотерапией в первой линии лечения больных с распространенным раком легкого значительно снижает риск прогрессирования или смерти

Исследование III фазы IMpower150 достигло одной из своих первичных конечных точек – выживаемости без прогрессирования (ВБП) и показало статистически и клинически значимое снижение риска прогрессирования или смерти на фоне терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией – ХТ (паклитаксел и карбоплатин) по сравнению с использованием только лишь бевацизумаба в комбинации с ХТ в первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Предварительные результаты по другой первичной конечной точке – общей выживаемости (ОВ) – также обнадеживают.

Об исследовании IMpower150

IMpower150 представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивается эффективность и безопасность атезолизумаба в сочетании с ХТ (карбоплатин и паклитаксел) с бевацизумабом или без такового у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ IV стадии, которые ранее не получали ХТ. Исследование включало 1202 человека, пациенты с мутацией *ALK* и *EGFR* были исключены из первичного анализа. Участники были рандомизированы на три группы в соотношении 1:1:1, как получавшие:

- атезолизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселем (группа А);
- атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселем (группа В);
- бевацизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселем (группа С, контрольная).

Пациенты группы А в фазе индукции получали атезолизумаб (внутривенно в дозе 1200 мг) в 1-й день трехнедельного цикла в сочетании с внутривенной инфузией карбоплатина и паклитаксела в течение 4 или 6 циклов. После фазы индукции пациентам проводилась поддерживающая терапия атезолизумабом (1200 мг каждые 3 недели) до прекращения клинического ответа или прогрессирования заболевания.

Пациенты группы В в фазе индукции В получали атезолизумаб (1200 мг) и бевацизумаб (внутривенно в дозе 15 мг/кг) в 1-й день трехнедельного цикла в сочетании с внутривенной инфузией карбоплатина и паклитаксела в течение 4 или 6 циклов. Затем проводилась поддерживающая терапия атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом до прогрессирования заболевания (бевацизумаб) или потери клинического ответа или прогрессирования заболевания (атезолизумаб).

Пациенты группы С в фазе индукции получали бевацизумаб (внутривенно 15 мг/кг) в 1-й день трехнедельного цикла в комбинации с внутривенной инфузией карбоплатина и паклитаксела в течение 4 или 6 циклов. За этим следовала поддерживающая монотерапия бевацизумабом до прогрессирования заболевания.

Первичными конечными точками были ВБП, определяемая исследователем с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST v1.1), и ОВ. Первичный анализ ВБП в исследовании IMpower150 проводился в двух популяциях пациентов: все рандомизированные пациенты без мутации *ALK* или *EGFR* (intention-to-treat анализ) и подгруппа пациентов со специфическим биомаркером (экспрессия эффекторных Т-лимфоцитов, Tef). В исследовании IMpower150 ВБП была достигнута в обеих популяциях.

О немелкоклеточном раке легкого

Несмотря на значительный прогресс в лечении НМРЛ, по-прежнему существует потребность в новых вариантах терапии. Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире. Ежегодно от рака легкого умирает 1,59 млн человек, что соответствует более чем 4350 смертей каждый день. Рак легкого подразделяется на два основных типа: НМРЛ и мелкоклеточный рак легкого. Более распространенным является НМРЛ, на него приходится около 85% всех случаев заболевания.

О препарате Тецентрик®

Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное на взаимодействие с белком под названием PD-L1. Связываясь с PD-L1, который экспрессируется на клетках опухоли, опухоль-инфильтрирующих и иммунных клетках, атезолизумаб предотвращает взаимодействие PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1. Тем самым атезолизумаб может активировать Т-клетки.

В настоящее время проводится восемь исследований III фазы, оценивающих применение атезолизумаба в монорежиме или в сочетании с другими лекарственными средствами в лечении рака легкого. Атезолизумаб уже одобрен в Европейском Союзе, США и более чем 50 других странах для лечения метастатического НМРЛ у ранее леченных пациентов и пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые не являются кандидатами для проведения ХТ цисплатином или у которых заболевание прогрессировало во время или после платиносодержащей ХТ.

О препарате Авастиг®

Бевацизумаб представляет собой биологический лекарственный препарат для лечения онкологических заболеваний, применение которого одобрено в сочетании с химиотерапией в первой линии терапии распространенного НМРЛ. К настоящему времени терапия бевацизумабом позволила продлить жизнь более чем 500000 пациентов. Бевацизумаб считается стандартом первой линии терапии распространенного НМРЛ и, как было доказано, значительно увеличивает ОВ. На основании результатов исследования III фазы E4599 бевацизумаб в настоящее время одобрен в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ – в сочетании с любой ХТ на основе платины в Европе и в комбинации с паклитакселем/карбоплатином в США.

О комбинации атезолизумаба и бевацизумаба

Комбинированное применение атезолизумаба и бевацизумаба может усилить потенциал иммунной системы для борьбы с широким спектром онкологических заболеваний, включая распространенный НМРЛ, в первой линии терапии. Бевацизумаб в дополнение к известным ангиогенным эффектам может также потенцировать способность атезолизумаба восстанавливать противораковый иммунитет, ингибируя VEGF-зависимую иммуносупрессию, способствуя инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и обеспечивая первичную сенситизацию и активацию Т-клеточного ответа, направленного против опухолевых клеток.

www.roche.com

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Глобальний погляд на проблему профілактики раку шийки матки
Х. цур Хаузен. 18

Нобелівська премія в області фізіології і медицини присуджена за дослідження циркадних ритмів 19

ОНКОЛОГІЯ

Партнерство во имя жизни пациентов: иммуноонкология и компания MSD уверенным шагом вошли в практику врачей-онкологов
М. Огневенко, А. Ковалев 3

Исследование III фазы IMpower150 показало, что Тецентрик® в комбинации с препаратом Авастиг® и химиотерапией в первой линии лечения больных с распространенным раком легкого значительно снижает риск прогрессирования или смерти 4

2017 год: подводя итоги
Е.А. Колесник 6

Лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями 7

Лечение распространенной метастатической саркомы мягких тканей: обсуждение и обзор последних клинических данных 9-10

Компания Novartis сообщает о положительных результатах исследования III фазы по применению рибоциклиба (Kisqali®) в комбинированной терапии у женщин в пременопаузе с распространенным или метастатическим HR+/HER2- раком молочной железы 11

Инвазивні клітини пухлин голови та шій дають змогу передбачити поширення пухлинного процесу 11

Тецентрик: инновации в лечении онкологических заболеваний 12

Имуноонкология. Прорыв в лечении злокачественных новообразований
Е.А. Колесник, А.А. Ковалев, Я.В. Шпарик и др. 12-13

Диагностика, скрининг, профилактика и персонафицированная терапия рака молочной железы
А. Ковалев, У. Супрун, С. Шаповал и др. 14-15

Роль молекулярного профилирования в персонафицированной терапии рака молочной железы
Е. Эралп 16-17

ИБРАНС (палбоциклиб) в персонализированной терапии рака молочной железы
А.А. Ковалев, I. Jiveliouk, Я.В. Шпарик 21-22

Методика NIPES: расширение возможностей лечения больших перитонеальных карциноматозом
А. Nissan 26

Стволовые клетки в норме и при опухолевом росте
Д.Ф. Глузман, С.В. Коваль 28-29

Программа поддержки пациентов 29

Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований
Н.Г. Зубарев, О.В. Пономарева, Ю.А. Тимовская 34-35

Международный день борьбы с нейроэндокринными опухолями
Д.С. Осинский, Б.В. Сорокин, А.А. Селезнев и др. 35-36

Влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса: предварительный анализ данных исследования RADIANT-4 39, 41

Антиоксидантная терапия в комплексном лечении новообразований головы и шеи
Ф.Д. Евчев 42

Место гемостатической терапии в онкологической практике
В.И. Черный, И.И. Лесной, А.Н. Нестеренко 45

Программа циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии в Национальном институте рака
В.И. Копецкий 49

ШКОЛА ОНКОЛОГА

Рак молочной железы
А.А. Ковалев 23-25

ОНКОХІРУРГІЯ

Відкриття відділення малоінвазивної хірургії в Київському міському клінічному онкологічному центрі – крок до покращення якості медичної допомоги онкологічним хворим
К.В. Харченко, О.М. Ключов, А.В. Кондратенко 37-38

Практический опыт и новые технологии – симбиоз в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта
Т. Сон, Е. Колесник, Р. Ильк и др. 46-48

Персонафицированный подход в хирургическом лечении злокачественных опухолей легких
Р.И. Верещако, И.А. Сухин, А.А. Пискорский и др. 50-51

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

«Такеда» отримала позитивний висновок СНМР щодо використання препарату Адцетрис (брентуксимаб ведотин) для лікування пацієнтів з CD30-позитивною шкірною Т-клітинною лімфомою 27

Современные подходы к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний
Е.А. Колесник, А. Gallamini, И.А. Крячок и др. 30-31

Обсуждая возможности лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом
И.А. Крячок 33



АДЦЕТРИС: дій СЬОГОДНІ заради ЗАВТРА

дослідження
AETHERA¹

CD30-ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, що наближає ваші очікування від лікування пацієнтів з ЛХ, пацієнтів з високим ризиком рецидиву або прогресування захворювання після АТСГК та пацієнтів із системною анапластичною крупноклітинною лімфомою²

**АДЦЕТРИС**
брентуксимаб ведотин

ЛХ — лімфома Ходжкіна. АТСГК — аутологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин.

1. Craig H Moskowitz et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2015; 385: 1853-62.

2. Мається на увазі терапія за показаннями, згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Адцетрис: Лікування дорослих пацієнтів із рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна (ЛХ):

- після аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
 - після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядаються як лікувальна опція.
- Лікування дорослих пацієнтів із CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин.
Лікування дорослих пацієнтів із рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою.

Діюча речовина: 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C12. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна (ЛХ): після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів із CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. **Противопоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції:** дуже часто та часто спостерігалися: інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, сепсис/септичний шок, оперізувальний лишай, пневмонія, простий герпес, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, демієлінізуюча полінейропатія, кашель, диспное, діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, облісіння, свербіж, висипання, міалгія, артралгія, біль у спині, підвищена втомлюваність, озноб, пропасниця, реакції на інфузії, зниження маси тіла. **Фармакологічні властивості.** **Механізм дії.** Брентуксимаб ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2–8 °С в оригінальній упаковці. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. РП МОЗ України № UA/13286/01/01 від 21.10.2013. **Виробники.** Takeda Italia S.P.A., Італія/Takeda Italia S.P.A., Italy, Takeda Австрія GmbH, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або подати скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

2017 год: подводя итоги

Об итогах 2017 г. и планах на будущее в интервью Медицинской газете «Здоровье Украины» рассказала директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник.

? 2017 г. подходит к концу. Он ознаменовался рядом событий, знаковых как для НИР, так и для Украины в целом. Расскажите, пожалуйста, о наиболее важных вехах этого года.

— В наше время каждый год насыщен знаковыми событиями, поскольку все направления медицины развиваются очень динамично. Наша основная цель — максимально повысить качество оказания медицинской помощи. Концепция развития НИР в этом году звучит так: «Возрождение национальной медицины». Этот девиз был выбран неслучайно. Многие критикуют отечественную медицину, упрекая ее в неспособности конкурировать с западными странами. Это не совсем так. Наши ученые — основоположники отечественной медицины — почитаемы во всем мире и цитируются в зарубежных публикациях. К примеру, в таком направлении, как онкологическая проктология, одни из первых сфинктеросохраняющих операций, а также разработки комбинированных методов лечения проводились на базе НИР. Мы должны продолжать начатое, чтобы имидж не только нашего учреждения, но и всей медицины в целом был так же высок, как много лет назад.

Так, выдающимся событием текущего года в научном плане стало вручение Государственной премии коллективу НИР совместно с Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины за разработки в области вакцинотерапии рака. Первые шаги в этом направлении были сделаны более 20 лет назад, и уже получены обнадеживающие результаты. В частности, у пациентов с раком желудка спустя многие годы это направление получило заслуженное признание. Стоит отметить разработку вакцины на основе дендритных клеток, введение которой способствует достижению стойкой ремиссии, увеличению продолжительности и качества жизни больных раком легкого.

? В НИР значительное внимание уделяется разработке и внедрению инновационных методов лечения. В каких направлениях достигнуты наибольшие успехи?

— НИР, возглавляя процесс возрождения национальной медицины, внедряет новые методы лечения онкологических заболеваний, которые были ранее недоступны в Украине. В 2017 г. в НИР при поддержке благотворительных фондов стартовала программа лечения больных карциноматозом с применением гипертермической химиоперфузии, которая существенно увеличивает продолжительность жизни. Методика подразумевает введение в брюшную полость пациента подогретого химиопрепарата, который, в отличие от традиционной химиотерапии, воздействует на опухолевые клетки непосредственно в брюшной полости. В настоящее время оборудование для гипертермической химиоперфузии установлено и запущено, мы успешно пролечили первых 10 пациентов. В перспективе планируется выполнение химиоперфузии конечностей, что позволит помочь пациентам с саркомой мягких тканей. Для успешного внедрения этой методики в Украине была достигнута договоренность с иностранными специалистами о прохождении нашими сотрудниками стажировки за рубежом.

В основе терапии онкологических пациентов лежит мультимодальный подход, когда для достижения максимального результата применяются все возможные варианты лечения, такие как лучевая терапия, химиотерапия, хирургическое вмешательство, иммунотаргетная терапия. В НИР при хирургическом лечении приоритет отдается выполнению органосохраняющих операций во всех направлениях — в урологии, хирургии печени, молочной железы и т.д. Активно ведется работа по внедрению малоинвазивной хирургии — области, которая стремительно развивается. Что касается медикаментозного лечения, то наши методики борьбы с онкогематологическими заболеваниями признаны в мире и мы стараемся не снижать планку.

? В последние годы усовершенствование онкологической службы сопровождается развитием информационных технологий. В частности, был разработан проект всеобщей компьютеризации и автоматизации систем в НИР, внедряются технологии телемедицины. Что бы Вы могли сказать по этому поводу?

— В этом году планировалось к реализации 3 инвестиционных проекта, один из которых касается реконструкции и развития института. На сегодняшний день проведена аудиторская проверка всех строений и определен дальнейший план. Можно утверждать, что при помощи Министерства здравоохранения (МЗ) Украины и должной финансовой поддержке в следующем году будет реализована большая часть этого проекта. Проект по компьютеризации и автоматизации, цель которого — создать единую электронную базу пациентов и значительно ускорить обработку информации, стартовал в этом году. В настоящее время закуплено оборудование, ведутся работы по прокладке оптического кабеля. Проект установки линейного ускорителя уже подготовлен, и начинается его реализация.

? НИР активно развивается в плане международного сотрудничества. Расскажите об этом подробнее.

— Можно отметить высокий уровень проведенных нами международных конференций с участием специалистов-экспертов из самых крупных клиник. В рамках научно-практической конференции «Современные достижения в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта» Украину посетил директор Института рака г. Питтсбурга (США) профессор David S. Parda. В ходе диалога была достигнута договоренность о сотрудничестве в разных направлениях, в том числе в области аллогенной трансплантации костного мозга. В ближайшем будущем начнутся стажировки наших специалистов — причем не только врачей, но и медицинских сестер.

Поскольку подготовка наших специалистов должна соответствовать уровню мировых стандартов, многие из них уже прошли стажировки за рубежом.

В этом году сотрудниками института подана заявка на грантовую поддержку научных разработок по программе HORIZON2020.

? Вы упоминали о возможности создания в Киеве международного обучающего центра.

— Да, это так. Уже начаты работы по созданию и запуску «Центра хирургического мастерства», основной задачей которого будет обучение малоинвазивным методикам. Второй проект — «Школа медсестринского мастерства» — позволит кардинально изменить подход к подготовке медицинских сестер в Украине. Необходимость в высокой квалификации медицинских сестер стала очевидной, когда врачи взялись за освоение аутотрансплантаций.

? Ранее Вы инициировали создание единой структуры — Ассоциации онкологов Украины. Какие успехи в этом направлении достигнуты на сегодняшний день?

— Ассоциация онкологов Украины уже функционирует и активно участвует в организации и проведении конференций, дискуссий, круглых столов, семинаров. Основной целью деятельности Ассоциации является объединение усилий с целью создания оптимальных условий для всестороннего развития, максимальной реализации социально-правовой защиты специалистов, занятых в области клинической и экспериментальной онкологии.

? В 2016 г. завершила свою работу программа «Онкология», в начале 2017 г. разрабатывался проект Концепции развития украинской онкологии. Расскажите об этом подробнее.

— Действительно, выполнение мероприятий Государственной программы «Онкология» 2008-2016 гг. позволило повысить уровень лечения онкологических больных и улучшить качество их жизни. Однако для



Е.А. Колесник

решения фундаментальных проблем и радикального изменения ситуации в сфере оказания медицинской помощи онкологическим больным в Украине необходимы иные меры.

Новая концепция борьбы с онкологическими заболеваниями на 2017-2020 гг. включает ряд мероприятий по их профилактике и раннему выявлению, а также комплексному лечению и реабилитации онкологических больных. Это осуществимо путем совершенствования республиканского и региональных канцер-регистров, создания в специализированных учреждениях здравоохранения единой базы данных по диагностике, лечению и реабилитации онкологических больных. Переход к единой автоматизированной технологии позволит оценить эффективность мероприятий на принципах доказательной медицины.

Улучшение материально-технической базы специализированных учреждений здравоохранения обеспечит высокий уровень диагностики, лечения и реабилитации онкологических больных в соответствии с европейскими стандартами. В перспективе также разработка программы по созданию межрегиональных специализированных радиологических центров на базе ряда ведущих учреждений здравоохранения.

Несомненно, важной является подготовка специалистов по вопросам онкологии, поэтому следует усовершенствовать программу до- и последиplomного образования не только онкологов, но и врачей общего профиля. Привлечение средств массовой информации позволит повысить уровень осведомленности населения в области онкологии, индивидуальной профилактики рака и современных методов лечения, пропаганды здорового образа жизни. Кроме того, возобновление профилактических осмотров населения и диспансерного наблюдения за больными с предопухоловой патологией даст возможность повысить уровень раннего выявления злокачественных новообразований в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Все это в перспективе приведет к снижению онкологической заболеваемости и смертности в Украине, а также уменьшит затраты на лечение онкологических пациентов.

? Какие у Вас дальнейшие планы?

— Мы хотим, чтобы все наши инвестиционные проекты были реализованы. Также в планах на следующий год — усовершенствование лаборатории генетики и экспериментальной онкологии до уровня мировых стандартов: проект одобрен представителями Всемирного банка и МЗ Украины. Это позволит нам работать не только в направлении вакцинотерапии, но и типировать пациентов для аллогенной трансплантации костного мозга. Данная процедура требует современного оборудования, которым мы в настоящее время не располагаем.

С 1 января планируется запустить установленную на территории НИР котельную на альтернативных видах топлива, что позволит существенно сэкономить средства.

? Что бы Вы хотели сказать коллегам и нашим читателям в преддверии Нового года?

— Следует уделять как можно больше внимания себе и своему здоровью — это очень важно! Я желаю каждому здоровья, благополучия и реализации всех намеченных планов. Надеюсь, что принятая в этом году медицинская реформа вскоре приведет к возрождению национальной медицины.

Подготовила Екатерина Марушко

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

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

+ Спеціальний випуск «Сучасна онкологія»*

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

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

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

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

Підписано до друку 15.12.2017 р.

Замовлення № Наклад 12 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс: 37634

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

* Спеціальні випуски та додатки можуть розповсюджуватись окремо від газети.

ПОСТРЕЛІЗ

Лечение детей с онкологическими
и гематологическими заболеваниями

24 ноября в г. Киеве состоялся первый семинар по обмену опытом в лечении детских онкологических и гематологических заболеваний при поддержке сети клиник ACIBADEM. Украину посетили ведущие специалисты из Турции.



Детский онкогематолог, профессор **Guliz Ozturk** посвятила свое выступление трансплантации костного мозга. Как отметила докладчица, в последние годы с развитием современных технологий процент успешных гаплоидентичных трансплантаций существенно увеличился, восстановление происходит быстрее и связано с меньшим числом осложнений. Гаплоидентичная трансплантация – это разновидность трансплантации, при которой после предварительной подготовки можно использовать материал от не полностью совместимого донора. Это дает возможность стать донором одному из родителей. Несомненно, данная процедура связана с определенными рисками, такими как отторжение трансплантата или инфицирование, но она является жизненно необходимой в условиях ограниченного времени на поиски аллогенного донора.

Посвятив свой доклад новым возможностям терапии детских онкологических заболеваний, детский онколог, профессор **Inji Ayar** отметила, что применение молекулярно нацеленных агентов при миелобластном лейкозе и других заболеваниях значительно

улучшает исходы у таких пациентов. Продолжаются клинические исследования по внедрению таргетных агентов в протоколы стандартной химиотерапии. Успехи в повышении эффективности и снижении риска развития выраженных побочных эффектов будут видны только в следующем десятилетии.

Радиолог, профессор **Fulia Aoglu** поделилась опытом в сфере применения лучевой терапии при педиатрической онкологии, отметив, что для диагностики в детской онкологии в настоящее время доступен большой спектр современных методов исследования. F. Aoglu также представила ряд клинических случаев, подчеркнув, что лучевая терапия является одним из ключевых аспектов мультидисциплинарной концепции терапии онкологических пациентов детского возраста.

Многие участники семинара выразили желание проводить такие встречи регулярно, так как они дают возможность узнавать и в дальнейшем использовать позитивный опыт в лечении онкологических заболеваний у детей.

Подготовила **Екатерина Марушко**

Щиро вітаємо Вас
та Ваші родини
з Новим роком
та Різдом Христовим!

Зичимо міцного здоров'я, добра,
насаги до нових звершень.
Нехай прийдешній 2018-й буде роком миру,
єдності та любові, щедрим на добро та злагоду.
Бажасмо Вам підкорити нові вершини,
втїлити у життя усі задуми та ідеї,
відкрити нові життєві
горизонти.

Із сердечними вітаннями, колектив редакції **Здоров'я України**



ФАХІВЦІ КОМПАНІЇ «НОВАРТИС» ВПЕВНЕНІ, ЩО ЗАВДЯКИ СПІВПРАЦІ

МИ ЗМОЖЕМО ДОСЯГТИ ЗНАЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Нашою метою є довготривале і постійне партнерство з лікарями та пацієнтами для втілення інновацій в лікуванні раку грудної залози на етапі від клінічного дослідження до щоденного лікування та підтримки хворих.

«Новартіс» прагне співпрацювати з Вами на кожному етапі боротьби з цим захворюванням, щоб допомогати пацієнтам здобути найкращі результати лікування сьогодні та забезпечити майбутнє завтра.

**ОБ'ЄДНАЙМОСЯ ДЛЯ
СПІЛЬНОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ
ТЕРАПІЇ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО
РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

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

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

839088/ONCO/11.17/A3/1

Лечение распространенной метастатической саркомы мягких тканей: обсуждение и обзор последних клинических данных

Саркома мягких тканей (СМТ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, в которую входят около 50 гистологических подтипов. Исторически сложилось, что существует небольшое количество вариантов системной терапии этого относительно редкого заболевания. Вне первой линии терапии эффективность традиционных цитотоксических препаратов, таких как антрациклины, алкилирующие агенты и таксаны, ограничена: медиана общей выживаемости (ОВ) при всех подтипах распространенной метастатической СМТ высокой степени злокачественности по-прежнему составляет около 12-18 мес. Развитие таргетной терапии привело к одобрению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) четырех новых препаратов для лечения высокозлокачественной метастатической СМТ.

Лечение СМТ остается одной из наиболее сложных проблем в клинической онкологии. Саркома – это мезенхимальное новообразование, которое может возникать в любой части тела, включая конечности, туловище, забрюшинное пространство, голову и шею. СМТ представляют собой гетерогенную группу новообразований, которая включает около 50 подтипов с различными молекулярными, гистологическими и клиническими характеристиками. Среди высокозлокачественных СМТ преобладают недифференцированная плеоморфная саркома, липосаркома (ЛПС), лейомиосаркома (ЛМС), синовиальная саркома (СС) и злокачественные опухоли периферических нервных оболочек.

В целом СМТ довольно редкая патология, ее доля среди всех злокачественных заболеваний взрослого населения составляет всего 1%. У пациентов с высоким риском и СМТ высокой степени злокачественности в 50% случаев происходит метастазирование. У людей молодого возраста и детей СМТ является одной из 5 наиболее частых причин смерти от онкологических заболеваний. Медиана ОВ больных распространенной метастатической СМТ составляет около 12 мес, в более ранних исследованиях отмечено, что выживаемость достигает 18-19 мес. Тем не менее необходимо совершенствование терапевтических опций в отношении высокозлокачественной СМТ.

В связи с относительно низкими показателями заболеваемости и гетерогенностью новообразований количество исследований по применению новых активных системных агентов по-прежнему остается небольшим. Благодаря разработке молекулярных и гистологических классификаций, а также созданию новых лекарственных средств для определенных подтипов, удалось достичь лучшего понимания как самой патологии, так и тактики лечения СМТ.

Антрациклинсодержащая терапия: первая линия терапии при всех подтипах СМТ

По состоянию на 2016 год антрациклины (например, доксорубин) остаются стандартом первой линии терапии при высокозлокачественных СМТ вне зависимости от подтипа опухоли, клинической картины и характеристик самого пациента. Антрациклины встраиваются в ДНК, тем самым блокируя синтез ДНК и РНК, а также интерферируют с топоизомеразой II, что приводит к разрыву ДНК. Доксорубин обладает активностью в качестве единственного агента при высокозлокачественных СМТ и демонстрирует дозозависимый эффект; при дозе <60 мг/м² он малоэффективен. Вследствие токсичности даже самые интенсивные схемы лечения содержат доксорубин в дозировке 75 мг/м².

Алкилирующие агенты (например, ифосфамид) оказывают противоопухолевое действие за счет перекрестного сшивания нитей ДНК. Ифосфамид также характеризуется активностью в качестве единственного агента при СМТ, и хотя он не обладает синергизмом действия с антрациклинами, применение этих двух препаратов увеличивает показатели частоты ответа (ЧО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и возможности паллиативной помощи.

В ходе ретроспективных исследований было выяснено, что молодой возраст и хорошие показатели эффективности лечения являются прогностическими факторами более высокой выживаемости, тогда как Van Glabbe в своем

исследовании отметил, что молодой возраст также может быть прогностическим фактором ответа на антрациклинсодержащую терапию. Между тем более высокая степень злокачественности ассоциирована с лучшей ЧО на химиотерапию (ХТ), но худшим показателем ОВ. Это, вероятно, свидетельствует о том, что такие опухоли более чувствительны к ХТ, но также склонны к более быстрому рецидивированию и прогрессированию. Другие характеристики, такие как пол, локализация первичной опухоли, расположение метастазов и гистологический подтип, также были изучены как дополнительные прогностические факторы.

Следует отметить, что, помимо упомянутых выше 5 основных подтипов СМТ, существует ряд других, менее распространенных подтипов, устойчивых к антрациклину, для которых терапия доксорубином в сочетании с ифосфамидом не рекомендуется в первой линии.

Вторая и последующие линии терапии: выбор терапевтической тактики в зависимости от гистологического подтипа

В случае неудачи первой линии терапии при выборе лечения рекомендовано учитывать данные гистологического исследования, молекулярный подтип опухоли, а также характеристики самого пациента (таблица). В то время как число режимов во второй линии терапии растет, ни один препарат не продемонстрировал улучшения результатов одновременно для всех подтипов СМТ.

Высокодозная терапия ифосфамидом

Для соответствующих пациентов с хорошим функциональным статусом в случае СС (то есть с транслокацией хромосом Т (X, 18) или SYT/SSX) во второй линии терапии рекомендован повторный курс высокодозной ХТ ифосфамидом. Как упоминалось ранее, ифосфамид обладает активностью в монотерапии как первичной, так и рецидивирующей СМТ, при этом ЧО находится в пределах 25-50%. Ифосфамид обладает дозозависимым эффектом, в особенности в дозе 5-12 г/м², доза >16 г/м² не повышает эффективность, и в то же время препарат демонстрирует увеличение токсичности и ухудшение фармакокинетики. Первичная токсичность, связанная с его приемом, может вызывать тошноту, рвоту, миелосупрессию, геморрагический цистит, нефротоксичность (тубулярный ацидоз, солетеряющую нефропатию), астению и энцефалопатию. Ифосфамид можно вводить в виде продолжительной инфузии в комбинации с препаратом месна через портативные насосы с хорошей физико-химической стабильностью.

В ряде исследований был изучен потенциал высокодозной ХТ ифосфамидом у пациентов с рефрактерной СМТ, особенно тех, у кого отмечено прогрессирование на фоне предшествующей ХТ, включавшей антрациклины, в том числе на комбинированной терапии доксорубином и ифосфамидом. Ретроспективный анализ данных 67 пациентов с СМТ, получавших высокодозную ХТ ифосфамидом после предшествующей адьювантной терапии доксорубином в сочетании с ифосфамидом либо паллиативной терапии на основе ифосфамида, который проводился в Королевской больнице Marsden, показал, что этот режим обладает значительной активностью, включая ответ во второй, третьей и четвертой линии терапии. Хотя клиническое

преимущество было выше для СС, ответ на терапию также наблюдался при ЛПС и ЛМС.

Несмотря на свою токсичность, а также дорогостоящее и трудоемкое планирование, высокодозная терапия ифосфамидом показана в качестве второй линии терапии при СС в случае прогрессирования заболевания на фоне антрациклинсодержащей терапии. Так, рекомендован 14-дневный курс непрерывной инфузии ифосфамида в дозе 1 г/м² в сутки каждые 4 недели в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, поскольку этот режим хорошо переносится и обладает высокой эффективностью в качестве «терапии спасения». Тем не менее оговаривается, что подобное лечение необходимо проходить в академических центрах, располагающих достаточным опытом и возможностью проведения соответствующей поддерживающей терапии, включая адекватное введение месны. Следует принять дополнительные меры предосторожности у пациентов с риском развития нефротоксичности (перенесенная почечная недостаточность или нефрэктомия в анамнезе). Для пациентов, которым подходит данная терапия, особенно для тех, кто продемонстрировал ранее чувствительность к ифосфамиду, этот режим является вариантом «терапии спасения».

Гемцитабин и доцетаксел

Во второй линии терапии пациентов с плеоморфной саркомой или ЛМС гемцитабин в комбинации с доцетакселом (GD) рекомендован в рамках «терапии спасения». Гемцитабин представляет собой нуклеозидный аналог, который ингибирует синтез ДНК и продемонстрировал активность в монорежиме в исследованиях II фазы у пациентов с СМТ, прогрессирующей после введения антрациклина и алкилирующих препаратов. Среди прочего отмечен ответ на терапию при плеоморфной и ангиосаркоме.

Результаты исследования II фазы показали ограниченную эффективность гемцитабина в комбинации с винорелбином или дакарбазином при СМТ. Между тем доцетаксел является таксаном, ингибирующим микротрубочковую активность, а также обладает активностью в качестве единственного агента во второй линии терапии. Учитывая, что гемцитабин и доцетаксел имеют отличающийся от антрациклинов и алкилирующих агентов механизм действия, а также подтвержденный в доклинических исследованиях синергизм действия, было целесообразно объединить эти препараты для лечения СМТ.

Как и в случае высокодозной ХТ ифосфамидом, ответ на GD, по-видимому, сильно зависит от гистологического подтипа СМТ. В частности, в нескольких исследованиях показана эффективность GD при ЛМС, при этом ЧО составляла 36-53% в первой линии и 24-27% – во второй линии терапии. Кроме того, похоже, что ЛМС матки более чувствительна к GD по сравнению с внепочечной локализацией ЛМС. Небольшие исследования показывают, что режим GD активен и при других, менее распространенных подтипах СМТ, включая эпителиоидную и ангиосаркому.

Учитывая умеренную эффективность GD во второй линии терапии, практическое применение этого режима заключается в использовании гемцитабина в дозе 900 мг/м² (в 1-й и 8-й день) и доцетаксела 100 мг/м² (на 8-й день) в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором каждые 3 недели во второй линии терапии рефрактерных ЛМС и плеоморфных сарком. Этот режим может быть особо эффективен для ЛМС матки, в отличие от ЛМС внепочечной локализации. Хотя практическое применение варьируется в зависимости от учреждения, многие онкологи предпочитают назначать более низкую дозу доцетаксела – 75 мг/м², – учитывая данные о токсичности, полученные в исследовании SARC002. В качестве единственного агента гемцитабин также может рассматриваться как вариант терапии ослабленных пациентов.

Трабектедин

Трабектедин одобрен FDA во второй и последующей линиях терапии при СМТ для таких подтипов, как ЛПС и ЛМС. Он представляет собой синтетическое соединение, выделенное из карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*. В отличие от других алкилирующих агентов, которые нацелены на большую бороздку ДНК, трабектедин связывает и алкилирует малую бороздку ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки, что приводит к сбою в позднюю S- и G2-фазу, тем самым индуцируя p-53-независимый апоптоз. Другие эффекты включают модуляцию воспаления в микроокружении опухоли и индуцирование апоптоза, опосредованного каспазой-8, макрофагов, ассоциированных с опухолью, и уменьшение ангиогенеза. Доклинические исследования показывают, что трабектедин также эффективен в модулировании транскрипции онкогенных сливных белков и, таким образом, может быть особенно эффективен при лечении саркомы, сопряженной с транслокацией.

Продолжение на стр. 10.

Таблица. Предложенная последовательность терапии пациентов с распространенной СМТ или распространенной высокозлокачественной СМТ

| Подтип СМТ | Первая линия | Вторая линия | Третья линия | Четвертая линия ¹ |
|---|--|---|--------------|------------------------------|
| Недифференцированная плеоморфная саркома | Антрациклинсодержащая терапия ² | Гемцитабин в комбинации с доцетакселом | Пазопаниб | |
| Липосаркома | Антрациклинсодержащая терапия | Трабектедин ³ | Эрибулин | |
| Лейомиосаркома | Антрациклинсодержащая терапия | Гемцитабин в комбинации с доцетакселом ⁴ | Трабектедин | Пазопаниб |
| Синовиальная саркома | Антрациклинсодержащая терапия | Высокодозная химиотерапия ифосфамидом ⁵ | Пазопаниб | |
| Злокачественные опухоли периферических нервных оболочек | Антрациклинсодержащая терапия | Пазопаниб | | |

¹ Рекомендовано участие в клинических исследованиях.

² Антрациклинсодержащая терапия включает: доксорубин в качестве единственного агента, доксорубин в комбинации с ифосфамидом, доксорубин в комбинации с олартумабом или липосомальный доксорубин.

³ Трабектедин особенно эффективен в отношении миксоидной (круглоклеточной) ЛПС.

⁴ Гемцитабин в комбинации с доцетакселом особенно эффективен при ЛМС матки.

⁵ Высокодозная химиотерапия с применением ифосфамида рекомендуется только для пациентов с хорошим функциональным статусом и сохраненной функцией почек.

Лечение распространенной метастатической саркомы мягких тканей: обсуждение и обзор последних клинических данных

Продолжение. Начало на стр. 9.

В отличие от высокодозной ХТ ифосфамидом и GD, ответ на трабектедин был специфичным не только в отношении гистологических подтипов L-саркомы, но также и для молекулярного подтипа СМТ. Миксоидная (круглоклеточная) ЛПС оказалась особенно чувствительной к трабектедину, в ретроспективных исследованиях частота объективного ответа достигала 50%, медиана ВВП – 14-17 мес, а 6-месячная ВВП – 88%. Кроме того, пациенты с рецидивом миксоидной ЛПС были чувствительны к пробному возобновлению терапии трабектедином. Неожиданно высокая противоопухолевая активность объясняется способностью препарата модулировать транскрипцию онкогенных слитых белков, таких как FUS-DDIT3, и тем самым приводить к дифференциации липобластов. Эти результаты обусловили дальнейшее изучение трабектедина в качестве варианта лечения для других связанных с транслокацией СМТ, но в последующих исследованиях получено недостаточно доказательств в пользу активности трабектедина при СС, альвеолярной мягкотканной саркоме или рабдомиосаркоме.

Помимо L-саркомы, он может быть активным в отношении других сарком, что потребует дальнейшего изучения. Ряд текущих исследований оценивают потенциальную эффективность трабектедина в комбинации с другими агентами, а также применение биомаркеров, основанных на репарации ДНК, для прогнозирования ответа на трабектедин.

Пазопаниб

Пазопаниб – единственное одобренное FDA пероральное лекарственное средство, применяемое при высокозлокачественной СМТ. Этот препарат является приемлемым вариантом при всех подтипах СМТ, за исключением ЛПС, у пациентов после прогрессирования на фоне антрациклинсодержащей терапии. Пазопаниб представляет собой мультитаргетный ингибитор тирозинкиназы, который обладает активностью в отношении различных рецепторов, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор тромбобитарного фактора роста и с-KIT. Чрезмерная экспрессия VEGFR в мягких тканях, а также серологических образцах наблюдается при различных типах СМТ, в том числе при недифференцированной плеоморфной саркоме и ЛМС. Более того, повышенная экспрессия VEGFR коррелирует с более выраженной степенью злокачественности, большим размером опухоли и худшим прогнозом, что обуславливает роль VEGFR в качестве терапевтической мишени при СМТ.

Изучение эффективности приема пазопаниба в дозе 800 мг в сутки при распространенной СМТ проводилось в исследовании II фазы EORTC62043 с участием 142 больных, которые не могли получать ХТ или получали <2 линий ХТ. Пациенты были разделены на 4 подгруппы, в 3 из которых (больные с ЛМС, СС и другими видами сарком) была достигнута первичная конечная точка – 12-недельная ВВП, тогда как пациенты 4-й подгруппы были исключены из дальнейшего исследования, так как не достигли первичной конечной точки в промежуточном анализе. Так, в группах пациентов с ЛМС, СС и другими опухолями 12-недельная ВВП составила 44, 49 и 30% соответственно. У 9 пациентов наблюдался частичный ответ (у 5 больных с СС, у 1 с ЛМС и у 3 с другими видами сарком), но полный ответ не был достигнут ни у одного пациента.

В исследовании III фазы PALETTE приняли участие 369 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы пазопаниба и плацебо соответственно. В исследование были включены пациенты, ранее получавшие до 4 курсов ХТ, в 99% – антрациклинсодержащую терапию, 56% прошли по меньшей мере 2 курса ХТ. Гистологические подтипы включали СС, ЛМС и другие саркомы; пациенты с ЛПС не были включены в исследование. Пазопаниб увеличил медиану ВВП – 4,6 против 1,6 мес в сравнении с плацебо. Так же, как и в исследовании II фазы, уровень частичного ответа оставался низким (6 против 0%), но стабилизация заболевания была значительно выше в группе пазопаниба – 67 и 38% соответственно. Не было отмечено значительной разницы в медиане ОВ: 12,5 мес в группе пазопаниба и 10,7 мес в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были гипертензия, усталость, диарея, тошнота, снижение массы тела.

В ретроспективном анализе исследований EORTC62043 и PALETTE в целом у 77 пациентов отмечен длительный ответ с ВВП >6 мес и ОВ >18 мес, включая 12 пациентов, у которых лечение продолжалось более 2 лет. Исследователи выявили, что хороший функциональный статус, низкая или средняя степень злокачественности и нормальный уровень гемоглобина являются хорошими прогностическими

факторами. Мутации TP53 могут служить прогностическим маркером ответа на пазопаниб, что требует дальнейших исследований. Гипертензия не показала себя в качестве надежного предиктивного биомаркера ответа на пазопаниб.

В 2012 г. пазопаниб был одобрен FDA для лечения прогрессирующей СМТ, за исключением ЛПС, у пациентов после антрациклинсодержащей ХТ. Дополнительные исследования подтвердили, что пазопаниб обладает противоопухолевой эффективностью в отношении нескольких подтипов, включая ЛМС, СС, недифференцированную плеоморфную саркому и злокачественные опухоли периферических нервных оболочек, но характеризуется минимальной активностью при ЛПС. Данные, позволяющие предположить, что пазопаниб проявляет активность в качестве единственного агента при других, менее распространенных подтипах, таких как светлоклеточная саркома, одиночная фиброзная опухоль и гемангиоэндотелиома, также ограничены.

Пазопаниб рассматривается в качестве терапевтической опции во второй и третьей линиях терапии у пациентов с СС, недифференцированной плеоморфной саркомой и злокачественными опухолями периферических нервных оболочек. Пациенты с ЛМС могут принимать пазопаниб во второй, третьей или даже четвертой линиях в зависимости от соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний. Поскольку пазопаниб является единственным пероральным средством, одобренным для применения при высокозлокачественной СМТ, и обладает относительно хорошей переносимостью, он представляет собой отличную альтернативу другим вариантам «терапии спасения» для ослабленных пациентов. В ходе продолжающегося исследования II фазы будет рассмотрена роль пазопаниба в первой линии терапии в качестве альтернативы доксорубину у пожилых пациентов. Дополнительные исследования также ведутся для изучения потенциальной комбинации пазопаниба с ингибиторами PIK3/mTOR и эпигенетически модифицированными агентами.

Эрибулин

Эрибулин одобрен FDA для применения у пациентов с прогрессирующей ЛПС, ранее получавших лечение антрациклинами. Эрибулин – синтетический аналог галихондрина В, который был выделен из морской губки *Halichondria okadai*. В отличие от других ингибиторов микротрубочек (например, таксанов, алкалоидов барвинка), эрибулин обладает уникальным механизмом действия, который связывает тубулин с нефункционирующими агрегатами. Эрибулин также приводит к ремодуляции сосудов опухоли и инверсии эпителиально-мезенхимального перехода. Эрибулин обладает активностью в отношении нескольких видов солидных опухолей и одобрен FDA для лечения рака молочной железы, а также ЛПС, у пациентов, ранее получавших антрациклины.

В рандомизированном исследовании III фазы, охватившем 22 страны, 452 пациента с ЛПС и ЛМС средней и высокой степени злокачественности, которым проводилось <2 линий предшествующей терапии, были рандомизированы в группы эрибулина и дакарбазина. Эрибулин значительно улучшил медиану ОВ – 13,5 против 11,5 мес, по сравнению с дакарбазином. Преимущество медианы ОВ в группе эрибулина выше для ЛПС (15,6 против 8,4 мес) по сравнению с ЛМС (12,7 против 13,0 мес). Поразительно, что медиана ВВП была одинаковой в обеих группах – 2,6 мес.

Остается неясным, почему эрибулин в исследованиях улучшил ОВ, но не влиял на вторичные конечные точки этого исследования, включая ВВП, ЧО и уровень контроля заболевания. Исследователи объясняют это воздействием эрибулина на микроокружение опухоли и индуцированием ремоделирования сосудов. Тем не менее эрибулин является важным агентом, который увеличивает выживаемость при ЛПС.

Оларатумаб: новый агент в первой линии терапии

В ноябре 2016 г. FDA предоставило ускоренное одобрение оларатумаба в сочетании с доксорубином на основании результатов исследования Ib/II фазы для лечения СМТ у пациентов, ранее не получавших антрациклинсодержащую терапию. Было показано, что, в отличие от других вышеупомянутых агентов, оларатумаб в сочетании с доксорубином улучшает ОВ таких пациентов и как таковой может изменить парадигму лечения распространенной высокозлокачественной СМТ. Подтверждающие результаты исследования III фазы будут важны для получения одобрения FDA.

Оларатумаб является полностью человеческим рекомбинантным моноклональным антителом IgG1, блокирующим

связывание PDGF-AA и PDGF-BB с PDGFR. Повышенная экспрессия PDGFR была обнаружена во многих злокачественных новообразованиях, включая СМТ, связывание PDGFR-лиганда играет важную роль в клеточных процессах (деление, старение и апоптоз) при саркоме, а также ассоциировано с метастатическим прогрессированием. В моделях ксенотрансплантатов ЛМС и глиобластомы оларатумаб продемонстрировал противоопухолевую активность посредством модуляции пути PDGFR и дальнейшего ингибирования Akt и MAPK.

Потенциальная роль иммунотерапии при СМТ

Несмотря на то что нет утвержденных препаратов для использования в иммунотерапии при саркоме, она остается областью активного исследования и требует упоминания. Первое упоминание о роли иммунотерапии при саркоме датируется XIX веком, когда William Coley описал пациента с регрессией саркомы после бактериальной инфекции. Совсем недавно успех ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей вызвал интерес к их применению в терапии пациентов с саркомой. Хотя общепризнано, что иммунное распознавание имеет решающее значение для применения иммунотерапии при онкологических заболеваниях, оптимальная стратегия иммунотерапии в случае СМТ еще не разработана.

Общая мутационная нагрузка опухоли была определена как предиктор реакции на блокирование контрольных точек при различных злокачественных новообразованиях. В то же время существует мнение, что саркома в целом имеет низкую мутационную нагрузку, что, вероятно, обусловлено особенностями каждого подтипа. Другая стратегия заключалась в идентификации иммуногенных антигенов с экспрессией, характерной для саркомы. Характерные транслокации или слияние белков, определяемые при СС и MRC-LPS, могут представлять собой один из антигенов для иммунного распознавания. Другим антигеном является антиген рака яичника, NY-ESO-1, который экспрессируется до 100% при MRC-LPS и 80% при СС, а также в других подтипах, включая ЛМС матки и остеосаркому. Это привело к началу пилотного исследования ингибирования контрольных точек с использованием анти-CTLA-4 антитела при СС с экспрессией NY-ESO-1. Хотя у 6 пациентов не было объективного ответа, ипилимумаб хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных эффектов. Однако в другом исследовании с использованием Т-клеток, обработанных NY-ESO-1, 4 из 6 ответов были отмечены у пациентов с СС с экспрессией NY-ESO-1.

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты играют важную роль в иммунном ответе и выявлены при нескольких подтипах СМТ, включая ЛПС, ЛМС, СС и MPNST, хотя одно лишь их наличие не приводит к регрессии опухоли. Экспрессия PD-L1 составляет 12-58% в зависимости от подтипа саркомы. В ретроспективном исследовании с участием 82 пациентов с СМТ экспрессия PD-L1 наблюдалась в 100% случаев (7/7 пациентов) при эпителиоидной саркоме, 53% (10/19) – СС, 38% (12/32) – рабдомиосаркоме, 33% (6/18) – саркоме Юинга и 0% (0/6) – мезенхимальной хондросаркоме. Позитивный PD-1 статус и экспрессия PD-L1 при СМТ коррелировали с плохим прогнозом, продвинутой стадией, высшей степенью злокачественности, развитием отдаленных метастазов и степенью дифференциации опухоли и некроза. В исследовании II фазы предварительно был получен частичный ответ на анти-PD-1 терапию при недифференцированных ЛПС и плеоморфных саркомах, активно планируется расширение исследования. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли конкретных подмножеств инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в микроокружении СМТ и поиска наилучших способов использования биомаркеров, таких как NY-ESO-1 и PD-1/PD-L1, позволяющих правильно отобрать пациентов для назначения терапии.

Несмотря на появление современных стратегий лечения, включая иммуно- и таргетную терапию, СМТ остается серьезной проблемой в практической онкологии. Поскольку СМТ является относительно редкой патологией, возможности проведения традиционных клинических исследований и разработки новых лекарств ограничены. С 2007 г. для лечения высокозлокачественной СМТ во второй линии при прогрессировании после введения антрациклинов было одобрено 3 новых препарата: трабектедин, пазопаниб и эрибулин. Пазопаниб является пероральным таргетным агентом, действие которого направлено на VEGFR. Дальнейшие достижения в терапии потребуют лучшего понимания биологических различий между подтипами СМТ, а также выявления специфичных биомаркеров, которые позволят определить ответ на лечение и механизмы резистентности.

Статья печатается в сокращении.

In G.K., Hu J.S., Tseng W.W. Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Med Oncol*, 2017.

Перевела с англ. Екатерина Марушко



ПРЕС-РЕЛІЗ

Компанія Novartis повідомляє про позитивні результати дослідження III фази по застосуванню рибоцикліба (Kisqali®) в комбінованій терапії у жінок в перименопаузі з поширеним або метастатичним HR+/HER2- раком молочної залози

- ✓ В клінічному дослідженні MONALEESA-7 досягнута первинна кінцева точка – виживаемість без прогресування (ВБП); комбіноване застосування рибоцикліба та гормональної терапії (ГТ) показало більш високу ефективність порівняно з однією ГТ у жінок в період перименопаузи з поширеним HR-позитивним (HR+)/HER2-негативним (HER2-) раком молочної залози (РМЖ).
- ✓ Рибоцикліб є першим інгібитором цикліназависимої кинази 4 і 6 (CDK4/6), вивчення якого в клінічному дослідженні III фази фокусувалося на жінках в період перименопаузи з поширеним HR+/HER2- РМЖ.
- ✓ В перименопаузі РМЖ має більш агресивне перебіг порівняно з таким в постменопаузі, он є основною причиною смертності від онкологічних захворювань жінок в віці 20-59 років.

8 листопада 2017 г. компанія Novartis оголосила про досягнення позитивних результатів во второму дослідженні III фази MONALEESA-7 по вивченню застосування рибоцикліба у жінок в період перименопаузи з поширеним або метастатичним РМЖ. В дослідженні MONALEESA-7 була досягнута первинна кінцева точка – ВБП – у жінок в перименопаузі з поширеним HR+/HER2- РМЖ.

Об дослідженні MONALEESA-7

Дослідження MONALEESA-7 – це перше більш ніж за 20 років глобальне проспективне дослідження, III фази, розроблене спеціально для жінок в період перименопаузи з поширеним РМЖ. Її метою було показати перевагу комбінованого застосування інгібіторів CDK4/6, пероральної ГТ та гозереліна над пероральною ГТ в комбінації з гозереліном в цій популяції пацієнток. В дослідженні брали участь жінки в пре- або перименопаузі з поширеним HR+/HER2- РМЖ, які раніше не отримували ГТ. В дослідженні MONALEESA-7 були рандомізовані більш ніж 670 жінок в віці від 25 до 58 років.

«Оскільки РМЖ в перименопаузі має більш агресивне перебіг і характеризується худшим прогнозом, потреба в терапевтичних опціях у молодих жінок з РМЖ в перименопаузі зберігається, – зазначив Samit Hirawat, виконавчий віце-президент та керівник відділу глобального розвитку лікарств онкологічного напрямку Novartis. – Дослідження MONALEESA-7 є першим дослідженням III фази по вивченню ефективності інгібіторів CDK4/6, розробленими спеціально для цієї популяції

пацієнток, і ми раді, що дослідження досягло первинної кінцевої точки. Це дозволить нам збільшити кількість пацієнток, для яких терапія рибоциклібом буде особливо ефективною».

Рибоцикліб – єдиний інгібітор CDK4/6, застосування якого одобрено на основі результатів клінічного дослідження III фази: в ньому було заздалегідь досягнуто первинної кінцевої точки. Рибоцикліб є селективним інгібітором цикліназависимої кинази, представителем класу препаратів, які допомагають уповільнити прогресування онкологічних захворювань шляхом інгібування двох білків, названих цикліназависимими киназами 4 і 6. Ці білки при надмірній активності можуть викликати прискорений ріст і поділ ракових клітин. Висока специфічність до CDK4/6 може сприяти припиненню неконтрольованого поділу ракових клітин.

Програма клінічних досліджень Kisqali®

MONALEESA є найбільшою програмою клінічних досліджень III фази по вивченню інгібіторів CDK4/6 при поширеному РМЖ, в ній включено більш ніж 2000 пацієнток.

Результати дослідження MONALEESA-7 доповнюють результати, отримані в дослідженні MONALEESA-2, підтверджують ефективність рибоцикліба в комбінації з ГТ в якості першої лінії терапії у жінок з HR+/HER2- поширеним або метастатичним РМЖ. В клінічному дослідженні III фази MONALEESA-3 проводилась оцінка ефективності застосування рибоцикліба в комбінації з фулвестрантом в порівнянні з монотерапією фулвестрантом

у жінок в постменопаузі з поширеним HR+/HER2- РМЖ, які раніше не отримували ГТ або пройшли не більш ніж один курс ГТ.

В відкритому дослідженні III фази CompLEEment проводиться оцінка безпеки та ефективності застосування рибоцикліба в комбінації з летрозолом у чоловіків та жінок в пре- та постменопаузі з поширеним HR+/HER2- раком молочної залози, які раніше не отримували ГТ.

EarLEE-1 та EarLEE-2 – це рандомізовані дослідження III фази, в яких оцінюється безпека та ефективність терапії рибоциклібом в поєднанні з ГТ в ад'ювантному режимі у жінок в постменопаузі, які раніше не отримували інгібіторів CDK4/6. В дослідженні EarLEE-1 оцінюється застосування рибоцикліба в комбінації з ГТ в порівнянні з однією ГТ в ад'ювантному режимі у жінок з HR+/HER2- РМЖ високого ризику на ранніх стадіях, а в дослідженні EarLEE-2 – у жінок з HR+/HER2- РМЖ середнього ризику на ранніх стадіях.

Профіль безпеки

Найбільш поширеними (≥20%) побічними ефектами, частота яких була вище в групі рибоцикліба в комбінації з летрозолом, ніж в групі терапії летрозолом в комбінації з плацебо, були гематологічні порушення, порушення со стороны лімфатичної системи (в тому числі нейтропенія та лейкопенія), головний біль, біль в спині, втоми, діарея, нудота, запори, випадіння волосся. Найбільш часті (≥2%) побічні ефекти 3-4 ступеня, частота яких в групі рибоцикліба в комбінації з летрозолом була вище, ніж в групі терапії летрозолом в комбінації з плацебо, включали зниження рівня нейтрофілів та лейкоцитів, підвищення рівня аланін- та аспартатамінотрансферази, низький рівень лімфоцитів, низький рівень фосфатів, нудота, втоми, біль в спині. Найбільш частим тяжким побічним ефектом була нейтропенія, в 1,5% відзначалась нейтропенічна лихоморка.

<http://www.novartis.com>

Перекладає з англ. Катерина Марушко

НОВИНИ

Інвасивні клітини пухлин голови та шиї дають змогу передбачити поширення пухлинного процесу

Згідно з даними дослідження, проведеного під керівництвом фахівців з лікарні загального профілю (штат Массачусетс, США), Массачусетського технологічного інституту і Гарвардського університету, клітини пухлин голови та шиї, що зазнають часткового епітеліально-мезенхімального переходу, більш схильні до інвазії та поширення на інші ділянки тіла.

Дослідники створили перший атлас раку голови та шиї, що описує різні види клітин (злоякісні та незлоякісні) у тканині первинних пухлин голови та шиї та їх метастазів. Висновки дають важливу інформацію про метастазування онкологічних захворювань голови та шиї і можуть бути корисними при лікуванні інших поширених онкологічних захворювань.

Використовуючи одноклітинне секвенування РНК, дослідники проаналізували більш ніж 6000 окремих клітин з тканини плоскоклітинної карциноми – найбільш поширеної пухлини голови та шиї. За результатами проведеного аналізу дослідницька група створила атлас усіх можливих клітин, наявних при онкологічних захворюваннях голови та шиї. Вони також охарактеризували унікальний структурний перехід, що включає злоякісні та здорові клітини в їх мікрооточенні і дозволяє пухлині поширюватися.

Частковий епітеліально-мезенхімальний перехід – це процес, при якому зазвичай статичні клітини набувають властивостей мезенхімальних і стають мобільними. Отримані висновки вказують на те, що пухлини голови та шиї тимчасово «запозичують» цей процес, властивий нормальному ембріональному розвитку. Це сприяє інвазії в сусідні тканини та поширенню в інші ділянки тіла. Ці висновки також є застосовними для аналогічних онкологічних захворювань, таких як рак молочної залози, передміхурової залози та легень.

Пухлини голови та шиї є поширеним захворюванням у всьому світі й посідають 6-те місце серед провідних причин захворюваності та смерті, пов'язаних з онкологією. Хоча ці пухлини часто формуються на язичку, щопі або горлі, що робить їх доступними для оперування, вони можуть поширюватися далі через лімфатичні вузли. А метастазування погіршує прогноз для пацієнтів.

Повсякчас для хірургів складною проблемою становить виявлення метастазів і визначення об'єму оперативного втручання з приводу видалення лімфатичних вузлів у шиї. Розуміння процесу епітеліально-мезенхімального переходу допоможе уникнути непотрібної операції, яка несе ризик пошкодження нервів голови та шиї, а також спланувати хіміо- та променевою терапію.

Завдяки можливості визначити пацієнтів, в яких найімовірніше відбудеться метастазування в лімфатичні вузли, можна буде обрати найбільш ефективну стратегію лікування. Розуміння цих процесів також може привести до розробки нових методів лікування, спрямованих саме на процес епітеліально-мезенхімального переходу, і дасть змогу запобігти метастазуванню. Усе це відкриває абсолютно нові горизонти в дослідженні й лікуванні пухлин голови та шиї.

Puram S.V. et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. Cell, 2017.

Перекладає з англ. Катерина Марушко

АНОНС



Національний інститут раку

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Гепатопанкреатобіліарна хірургія»

24-25 травня 2018 р., м. Київ

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

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

Оргкомітет

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



Тецентриск: инновации в лечении онкологических заболеваний

6 октября в г. Киеве состоялась пресс-конференция, посвященная иммунотерапии. В рамках данного мероприятия ведущие онкологи Украины обсуждали актуальность проблемы онкологических заболеваний и современные подходы к ее решению. Особое внимание уделили регистрации в Украине нового препарата для лечения онкологических заболеваний.

В рамках пресс-конференции директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник отметила, что онкологические заболевания являются большой проблемой. Около 1 млн жителей Украины состоят на учете в связи с онкологическими заболеваниями. Стоит отметить, что онкологические заболевания являются второй причиной смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Злокачественные новообразования легкого занимают особое место, поскольку имеют весьма неблагоприятный прогноз, характеризуются быстрым течением. Смертность до 1 года, по данным Национального канцер-регистра Украины за 2015 г., составляет 61%.

У более чем половины пациентов диагностируется метастатический рак легкого. Всего 4% таких пациентов выживают в течение 5 лет после постановки диагноза. Каждый день в Украине заболевает 36 человек. Вопреки тому что население повсеместно информируется о вреде курения, большинство мужчин все равно имеют эту пагубную привычку. Поэтому рак легкого находится на первом месте среди онкологических заболеваний у лиц мужского пола. Несмотря на актуальность проблемы, выбор методов лечения ограничен, хирургическому лечению подлежат далеко не все пациенты.

Говоря о достижениях науки в области изучения онкологических заболеваний, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев отметил, что количество знаний в этой области научных исследований ежегодно увеличивается.

Ввиду этого очень непросто следить за всеми новейшими тенденциями в развитии онкологии. Онкологические заболевания начали изучать не более 120 лет назад, что привело к развитию сначала хирургии, а затем радио- и химиотерапии. Все это давало свои результаты, но окончательно рак победить не удалось.

В постгеномную эру таргетная терапия позволила достичь излечения пациентов с гастроинтестинальными опухолями. Трастузумаб — один из самых успешных препаратов в лечении рака, он продемонстрировал колоссальные результаты при лечении особо агрессивных форм рака молочной железы.

За последние 5-6 лет наблюдается развитие совершенно нового направления — иммунотерапии онкологических заболеваний. Стало понятно, что мишенью терапии может быть не столько сама опухолевая клетка, сколько здоровые клетки нашего организма, которые участвуют в процессе канцерогенеза. Иммунная система призвана обеспечить генетический гомеостаз организма на протяжении всей жизни. Если опухолевая клетка мутирует, она становится в какой-то мере чужеродной, в то же время она может ускользать от воздействия иммунной системы. В связи с этим основная задача на сегодняшний день — заставить иммунную систему распознавать и элиминировать опухолевые клетки. Ингибиторы иммунных контрольных точек позволяют активировать Т-лимфоциты, которые будут выявлять злокачественные клетки и уничтожать их. Это продемонстрировано на примере рака легкого, рака мочевого пузыря, меланомы. Речь идет об иммуногенных опухолях. Это не может решить всех проблем,



но, безусловно, является новым шагом в лечении онкологических заболеваний. «Иммунотерапия — это новый шаг в лечении онкологических заболеваний, не новая глава, а новая книга», — резюмировал профессор Ковалев.

Заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии Львовского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик отметил, что и на базе их центра, и во многих городах Украины есть опыт применения атезолизумаба. Он активно изучается в клинических исследованиях и демонстрирует хорошие результаты не только при раке легкого, но и при других онкологических заболеваниях.

Так, на территории Украины в рамках клинических исследований лечение атезолизумабом прошли несколько сотен пациентов, у многих из них отмечены хорошие результаты. При метастатическом раке легкого средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 3-4 мес, тогда как на фоне иммунотерапии выживаемость таких пациентов достигает 1,5-2 лет. Иммунотерапия показывает прекрасные

и многообещающие результаты, дает большую надежду на то, что эту болезнь удастся все-таки побороть.

Главный врач Национального института рака, кандидат медицинских наук Андрей Петрович Безносенко отметил, что внедрение иммунотерапии даже при раке легкого на 4 стадии позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов при хорошем ее качестве. Разработка препарата занимает длительное время, еще более длительное время необходимо для его изучения в клинических исследованиях. Почти одновременно с США атезолизумаб был зарегистрирован в Украине, но в большинстве стран мира он еще не прошел регистрацию. И это еще один шаг на пути к излечению онкологических заболеваний.

Генеральный директор компании «Рош в Украине» Деян Нешич подчеркнул, что онкология является приоритетной областью изучения для компании. Украина вошла в шестерку стран мира по оперативности регистрации атезолизумаба. Этому способствовала упрощенная процедура регистрации, внедренная в нашей стране. В странах Европейского Союза новый лекарственный препарат будет доступен только через полгода.

Подготовила Екатерина Марушко



Иммуноонкология. Прорыв в лечении злокачественных новообразований

7 октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Иммуноонкология. Прорыв в лечении злокачественных новообразований». В рамках конференции рассматривались современные аспекты иммунотерапии онкологических заболеваний, возможности применения атезолизумаба в клинической практике, также была представлен клинический опыт применения иммунотерапии в Украине.



Открывая заседание конференции, директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник отметила, что это очень важное событие в клинической онкологии. Рак легкого имеет очень неблагоприятный прогноз и настолько агрессивен, что пациенты с метастатическим раком легкого живут

всего 2-4 мес после постановки диагноза. В Украине ежегодно диагностируется около 13 000 новых случаев, и 10 000 ежегодно умирают от этого недуга. Летальность до 1 года, по данным Национального канцер-регистра Украины, составляет 61%. Это очень высокие показатели с учетом того, что на 1 и 2 стадии рак легкого диагностируется всего в 24-25% случаев. В то время

как при 1 и 2 стадии хирургическое лечение и химиотерапия дают хорошие результаты, остается открытым вопрос лечения пациентов на поздних стадиях. Е.А. Колесник также отметила, что иммунотерапия произвела определенный переворот в лечении рака легкого.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев в своем докладе отметил, что иммунотерапию можно по праву считать еще одной революцией в лечении онкологических заболеваний.

В 2000 году G.P. Damm объединил иммунобиологию с теорией канцерогенеза и ввел понятие «иммуно-редактирование». Иммуноредактирование заключается в 3Е концепции: equilibrium (равновесие), elimination (элиминация) и escape (ускользание). В своей статье, посвященной 10 фундаментальным признакам опухолевого роста, D. Hanahan и R. Weinberg окончательно признали роль иммунной системы в жизнедеятельности раковой клетки. Так, совершенно новым методом активной иммунотерапии рака является применение ингибиторов контрольных точек — CTLA-4, PD-1, PD-L1 антител.

Иммунные контрольные точки являются важной частью регулирующей иммунной системы. В физиологических условиях они участвуют в защите от аутоиммунных реакций, подавляют функцию Т-лимфоцитов и приводят к их апоптозу. Эти точки также задействованы в опухолевом процессе, благодаря им происходит ускользание от иммунного надзора.

Рецептор PD-1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и натуральных киллерах и имеет 2 лиганда — PD-L1 и PD-L2. PD-L1 чаще обнаруживаются при меланоме, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке молочной железы (РМЖ) и опухолях

головы и шеи. На Т-лимфоците находится множество других рецепторов, которые выполняют функцию регуляторных сигналов иммунных точек.

Большинство опухолей нашего организма не являются иммуногенными. Выявлено, что к иммуногенным относятся опухоли с микросателлитной нестабильностью — молекулярный феномен, описанный В. Vogeinstein, который характеризуется нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК. Это приводит к тому, что мутации в геноме клетки накапливаются со значительно большей скоростью, чем в нормальном состоянии. Этот феномен, наблюдающийся при опухолях правой половины ободочной кишки, эндометрия, желудка, при меланоме и НМРЛ, свидетельствует о возможности проведения иммунотерапии. Иммуногенность опухоли также указывает на инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, что имеет колоссальное значение, поскольку такая опухоль хорошо ответит на химиотерапию (ХТ) и иммунотерапию, а прогноз в целом будет лучше.

Для определения иммуноонкомаркеров необходимо выполнять тканевую биопсию. При этом не всегда можно выявить локальную экспрессию PD-L1 в небольших участках опухоли, полученных с помощью пункционной биопсии. Уровень экспрессии, как правило, изменяется с течением времени и различается в зависимости от анатомического сайта. Экспрессия PD-L1 архивной опухоли не может точно отражать иммунный статус клеток на момент лечения. Уровень экспрессии PD-L1 может различаться в разных клетках опухолевого микроокружения, что создает проблемы подсчета и интерпретации.

Всем пациентам следует проводить гистохимическую верификацию, поскольку выживаемость пациентов зависит от морфологического подтипа опухоли. Особое значение имеет молекулярная гетерогенность опухоли. При НМРЛ необходимо определение мутационного профиля, поскольку от этого зависит дальнейшая тактика лечения. При мутации EGFR показаны цитуксимаб и ХТ, эта мутация также определяет чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК). Мутация KRAS, связанная с резистентностью к ИТК, ALK определяет чувствительность к кризотинибу и алектинибу. У больных НМРЛ экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (ОК) служит предиктором ответа на анти-PD-L1 терапию.

Атезолизумаб является первым зарегистрированным анти-PD-L1 препаратом. Конфигурация молекулы атезолизумаба позволяет направленно и выборочно связывать PD-L1 в микроокружении опухоли, на поверхности ОК и иммунокомпетентных клеток и обеспечивает двойную блокаду, предотвращая связывание лиганда PD-1 с PD-L1 и B7-1, что способствует возобновлению активности противоопухолевых киллеров. Блокирование B7-1 может усилить противоопухолевую сенсibilизацию и активацию Т-клеток в лимфатических узлах.



Заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии Львовского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик представил доклад «Экспрессия PD-L1: определять или нет? Экономика

против медицины».

Важным является место контакта рецепторов PD-1 и PD-L1, благодаря которому ОК ускользает от иммунного надзора. Идея простая: если заблокировать PD-1 или PD-L1 рецептор, то этот контакт завершится активацией иммунного ответа. Был разработан ряд моноклональных антител, которые способны присоединиться либо к рецептору PD-1 на Т-лимфоцитах, либо к PD-L1 на ОК. На сегодня анти-PD-1/PD-L1 препараты одобрены для 10 нозологий.

В 32% случаев при НМРЛ экспрессия PD-L1 отсутствует, у 20% пациентов выявлена высокая экспрессия PD-L1 как на ОК, так и на иммунных клетках — ИК (A.L. Spira et al., 2015). Безусловно, при высокой экспрессии PD-L1 частота ответа значительно выше, но даже у пациентов без экспрессии PD-L1 достигается стабилизация заболевания.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) является суррогатным показателем. В одном из исследований

медиана ВБП при сравнении ниволумаба и ХТ при НМРЛ во второй линии терапии составила 2,3 и 4,2 мес, тогда как медиана общей выживаемости (ОВ) — 12,2 и 9,4 мес соответственно (H. Borghaei et al., 2015). В дальнейшем кривая ОВ выходила на определенное плато: несмотря на возникновение прогрессирования, однолетняя ОВ составила 42 и 24% соответственно. В перспективе возможна хронизация процесса, и пациенты могут достигать достаточно высокой ОВ при хорошем качестве жизни.

Изучение биомаркеров было очень эффективным для программы исследований препарата Тецентрик и остается таковым для изучения иммунотерапии в целом. Работа над биомаркерами PD-L1 продолжается и на основе платформы «иммунотерапия рака». В исследовании ОАК можно увидеть, что во всех подгруппах пациенты получали определенную пользу, но она была большей при более высокой экспрессии PD-L1. Таким образом удалось получить сопроводительный индикатор SP0142.

В дальнейшем биомаркеры будут использоваться для выбора соответствующих режимов иммунотерапии, а не для отбора пациентов для иммунотерапии. Также ведутся поиски идеального маркера, при определении которого полученная терапия существенно улучшает исходы.

По мнению докладчика, негативная экспрессия PD-L1 является ненадежным биомаркером. Во-первых, тесты технически сложны, а результаты могут отличаться в зависимости от антитела/анализа, при этом конкордантность различных тест-систем составляет 73%. Определение экспрессии PD-L1 может быть менее актуальным для комбинированной терапии. Также могут быть получены ложные результаты экспрессии PD-L1 при отсутствии иммунной инфильтрации.

При выборе тактики лечения следует учитывать мутационную нагрузку и молекулярный подтип опухоли. При раке легкого в каждой клетке содержится в среднем 150-200 мутаций, при этом существует прямая корреляция между мутагенностью опухоли и эффективностью анти-PD-1/PD-L1 терапии. Увеличение мутационной нагрузки приводит к образованию большого количества неоантигенов на ОК, что в свою очередь ассоциировано с выраженной воспалительной реакцией, высокой экспрессией PD-L1 на ОК, а также высокой экспрессией PD-1/PD-L1 на инфильтрирующих опухоль ИК (D.T. Le et al., 2015).

Согласно результатам исследования II фазы IMvigor 210, у 1/3 пациентов с раком мочевого пузыря (РМП) определяется высокая экспрессия PD-L1, при этом данные по эффективности неоднозначны: во второй линии терапии высокая экспрессия коррелирует с высокими показателями ОВ, тогда как в первой линии терапии существенной разницы нет. В ходе исследования атезолизумаб превысил ранее известный максимальный показатель эффективности (ВБП) во второй линии терапии — 12%, что стало основанием для одобрения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США в 2016 г. этого препарата к применению в лечении больных уротелиальной карциномой. Кроме того, результаты исследования IMvigor 210 показали, что экспрессия PD-L1 чаще наблюдается при базально-клеточном раке, а оптимальный эффект — при люминальном подтипе РМП (J.E. Rosenberg, 2016).

Модуляция иммуногенности может проводиться с помощью ХТ и лучевой терапии, в ходе которых разрушение клеток приводит к выбросу антигенов и увеличению иммуногенности.

Интересно, что показатели длительной выживаемости могут улучшаться за счет отсроченного эффекта. Анализ исследования ОАК, в котором 51% пациентов



продолжали терапию после прогрессирования заболевания, показал увеличение у них медианы ОВ до 12,1 мес, тогда как в общей группе этот показатель составил 8,6 мес.

Таким образом, идеальным маркером является длительная выживаемость пациентов. Экспрессия PD-L1 служит скорее прогностическим, нежели предиктивным маркером. В настоящее время определение PD-L1 носит преимущественно экономический, а не клинический характер.



Сотрудник Центра химиотерапии Днепропетровской городской многопрофильной клинической больницы № 4, профессор кафедры онкологии Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук Игорь Николаевич Бондаренко выступил с докладом «Тецентрик: практический опыт применения».

В своем докладе он представил результаты клинического рандомизированного исследования III фазы ОАК, в котором оценивали эффективность и безопасность атезолизумаба по сравнению с доцетакселом у 1225 пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии прогрессирования заболевания на фоне или после ХТ на основе препарата платины. Исследование показало, что атезолизумаб увеличивает медиану ОВ до 13,8 мес (на 4,2 мес больше, чем при ХТ) независимо от уровня экспрессии PD-L1. Сложной задачей остается поиск предикторов эффекта иммунотерапии.

Говоря о клиническом опыте применения атезолизумаба, докладчик отметил простой и удобный режим введения — 1 раз в 3 недели, при этом, как правило, премедикация не требуется. При лечении НМРЛ иммунотерапия атезолизумабом более безопасна в сравнении с ХТ доцетакселом. Пациенты, получавшие атезолизумаб, реже испытывали связанные с лечением нежелательные явления 3-4 степени тяжести по сравнению с теми, кто получал ХТ (15 и 43% соответственно).

С 2006 по 2017 г. на базе центра проводилось 7 клинических исследований, в которых приняли участие 46 пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии или в комбинации с ХТ и другими таргетными препаратами. В исследованиях включали пациентов с РМЖ, НМРЛ, РМП, уротелиальной карциномой при раке почки. По состоянию на 2017 г. около 20% пациентов остаются живыми через 12 мес от начала терапии.

Как известно, применение иммунотерапии связано с развитием побочных явлений. Примерно к 4-й неделе может развиваться сыпь, печеночная токсичность, диарея, колиты, гипофизиты, риск развития которых повышен в течение первых трех месяцев от начала лечения. Следует обучать пациента и информировать его о возможном развитии побочных явлений. В тяжелых случаях раннее назначение системной гормональной терапии кортикостероидами (в дозе от 1-2 до 4 мг/кг) способствует быстрому купированию побочных явлений. Редукция дозы иммуноактивных препаратов не рекомендуется, при развитии осложнений 2 степени лечение приостанавливается. Идеальным вариантом является создание междисциплинарной команды, включая анестезиологов, эндокринологов и других специалистов.

И.Н. Бондаренко отметил, что на ESMO 2017 происходила оживленная дискуссия касательно времени прекращения терапии и продолжительности лечения. Ответить на этот вопрос с позиций доказательной медицины позволят соответствующие клинические исследования.

Таким образом, иммунотерапия в онкологии направлена на поддержание иммунной системы в борьбе с опухолью. У онкологических пациентов злокачественные клетки «ускользают» от иммунного надзора, что позволяет опухоли неконтролируемо расти. Настоящим прорывом в терапии злокачественных новообразований, в том числе при раке легкого, стала разработка препаратов моноклональных антител, действие которых направлено на устранение вызванной опухолью иммуносупрессии. Знаменательным событием также стала регистрация новых иммунопрепаратов, поскольку это еще один шаг на пути к излечению онкологических заболеваний.

Подготовила Екатерина Марушко



Діагностика, скринінг, профілактика і персоніфікована терапія раку молочної залози

Где единение – там и победа.

Публий Сир

12-13 октября г. Запорожье объединил онкологов со всей Украины и других стран для всестороннего обсуждения проблемы рака молочной железы (РМЖ).

В здании Концертного зала им. Глинки впервые прошла научно-практическая конференция с международным участием «Диагностика, скрининг, профилактика и персонифицированное лечение рака молочной железы», организованная Запорожской медицинской академией последипломного образования при поддержке Министерства здравоохранения Украины и Национального института рака.



На правах организатора конференции участников приветствовал **заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев**. Он подчеркнул, что время и место проведения конференции выбрано не случайно, ведь 2017 г. – юбилейный для онкологической службы Запорожья и всей Запорожской области. Ровно 80 лет назад, в далеком 1937 г., здесь

открылся первый в городе онкологический пункт. Это позволило в том же году выявить 200 онкологических больных. Примечательно, что лишь 70 из них перенесли хирургическое вмешательство – остальных лечили радием.

В 1944 г., сразу после освобождения города от фашистских захватчиков, в полуразрушенном Запорожье, в период военных действий, начальником отдела здравоохранения Запорожской области был издан приказ о создании онкологического диспансера. И сегодня история в чем-то повторяется – в сложное для Украины время прилагаются значимые усилия для развития онкологической науки и практики, для продуктивного диалога между государственной властью и практическим здравоохранением. Профессор А. Ковалев выразил убеждение, что провинция определяется не географическим положением, а состоянием сознания, поэтому Запорожье во многом – один из центров развития украинской медицины, территория новаторства и значимых достижений. Именно здесь впервые выполнены трансплантация печени и первая успешная трансплантация сердца, которые осуществил талантливый хирург и учитель Александр Николенко, в настоящее время академик Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, директор Центра трансплантации и ректор Запорожской медицинской академии последипломного образования.

Профессор А. Ковалев отметил, что место проведения конференции также символично: слово «филармония» переводится как «любовь к гармонии», только достижение гармоничного взаимодействия между специалистами самых разных отраслей обеспечит эффективный терапевтический процесс. Персонификация лечения – основной тезис онкологии в постгеномной эре, но вместе с тем лечение рака требует командного, междисциплинарного подхода. Эффективная организация здравоохранения невозможна без активного участия государственной власти, которая выступает своеобразным «дирижером» в этом процессе, а присутствие и активное участие в конференции представителей Министерства здравоохранения Украины свидетельствует о наличии диалога между государственной властью и практическим здравоохранением. С этими словами профессор А. Ковалев торжественно передал дирижерскую палочку следующему докладчику.

Участие в конференции **исполняющей обязанности министра здравоохранения Украины Ульяны Супрун** вызвало значительный резонанс. Своим эмоциональным выступлением она открыла программу конференции, призвала участников к активному диалогу, выразила готовность консультироваться с ними, чтобы углублять понимание потребностей украинской онкологической службы и совместно искать решения конкретных проблем. Это очень важно, ведь сегодня



Регистрация участников конференции

украинское здравоохранение проходит период больших перемен. «Название конференции для меня глубоко символично и само по себе отражает ключевые составляющие онкологической помощи – профилактику, диагностику, скрининг и персонификацию лечения. Это именно те основы, на которых строится новая система финансирования украинского здравоохранения, которая сосредоточит все усилия и средства вокруг пациента. Назначенное врачом индивидуализированное лечение будет покрываться государственной страховкой, исходя из потребностей конкретного пациента», – отметила У. Супрун. Она также акцентировала внимание на актуальности организации паллиативной помощи, значимость которой в Украине недооценена. В случаях, когда медицина бессильна, каждый пациент должен завершить свою жизнь в достойных условиях.

У. Супрун рассказала, что тема лечения онкологических заболеваний ей особенно близка, ведь на протяжении 15 лет она работала в США врачом-радиологом, причем ее обязанности напрямую касались темы нынешней конференции. Будучи специалистом по маммографии и томографической радиологии, она проводила скрининг РМЖ и контроль эффективности лечения.



А. Ковалев, У. Супрун и Ю. Думанский

«Для меня большая честь присутствовать здесь. Многие профессионалы опасаются перемен, которые происходят сегодня в системе здравоохранения, и мне очень хотелось бы уменьшить этот страх. Точно так же многие пациенты не желают слышать онкологический диагноз, но чтобы выжить, они должны знать о нем и принять соответствующие меры. Украинская система здравоохранения также не готова слышать, что она может работать эффективнее и должна быть перестроена. Конечно, период перемен всегда сложен, а ограниченное финансирование снижает наши возможности и влияет на скорость проведения реформ. Но мы хотим, чтобы существующие проблемы были известны, ведь украинская система здравоохранения больна и нуждается в лечении». – подчеркнула У. Супрун.

Она призвала участников конференции к активной гражданской позиции и сознательному отношению к реформе. Материалы, касающиеся процесса и принципов государственной реформы медицины, размещены в свободном доступе, и врачи должны ориентироваться в них. Важно, чтобы именно врачи, как непосредственные участники, понимали суть процессов, которые будут происходить в ближайшие 2 года. Внедрение реформы начнется в январе 2018 г. с врачей первичного звена, которые в том числе будут задействованы в онкологическом скрининге. С января 2020 г. изменения коснутся специализированной медицины. Вместо того чтобы оплачивать работу онкологического диспансера, как это было ранее, будет оплачиваться лечение пациента из государственной страховки, причем стоимость услуги будет рассматриваться в целом, а не по частям. Реформа также предполагает повышение оплаты труда всех медицинских работников. По словам выступающей, следующие 3 года будут сложными, но приведут к тому, что и пациенты, и врачи будут находиться в достойных условиях.

«Быть онкологом – это призвание. Вы стоите на передовой здравоохранения, противостоять серьезнейшей группе заболеваний. Мы вместе с вами в этой борьбе, и все вместе мы просто обязаны побеждать. Благодарю вас за самоотверженный труд, за стремление обмениваться опытом,



Открытие конференции (слева направо: С. Шаповал, А. Ковалев, У. Супрун, Ю. Колесник, Е. Колесник, Ю. Думанский)

повышать квалификацию – ведь наша профессия обязывает постоянно развиваться», – заключила У. Супрун.

Первый проректор Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Сергей Шаповал подчеркнул, что нынешняя конференция – выдающееся событие для всего региона, которое объединило вокруг единой цели ведущих украинских онкологов, представителей смежных специальностей, а также приглашенных экспертов из других стран. Он выразил уверенность, что присутствие представителя государственной власти в лице У. Супрун поспособствует развитию системы онкологической помощи в целом и Запорожской области в частности, а также пожелал всем участникам конференции творческого вдохновения, активного сотрудничества и плодотворной работы.

Ректор Запорожского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Юрий Колесник напомнил, как важно смотреть в будущее и обеспечить высокий уровень образования в медицине, ведь дальнейшее развитие онкологии – в руках нынешних студентов. Ситуация стремительно меняется, накапливается большой массив знаний, появляются новые технологии, а это значит, что система образования должна динамически изменяться, отвечая вызовам современности. Исходя из того, что присутствующие в зале – выдающиеся специалисты, во многом энтузиасты и новаторы, профессор Ю. Колесник призвал их активнее участвовать в развитии образования в онкологии, обеспечить интернам и студентам наилучшие условия для практической подготовки, внедрять виртуальные курсы и онлайн-конференции. Он также предложил ведущим онкологам, которые одновременно являются признанными ораторами, подготовить лекции для студентов украинских медицинских университетов.



«Сохраняйте спокойствие и продолжайте делать свое дело»

Директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Колесник напомнила, что онкологические заболевания занимают второе место среди причин смертности украинского населения, а РМЖ все чаще выявляется у женщин молодого возраста и обладает существенным потенциалом влияния на демографическую ситуацию в Украине. Ежегодно почти у 14 тыс. женщин впервые выявляют РМЖ и около 6 тыс. умирают от этого заболевания. Каждая третья женщина умирает в течение года после постановки диагноза, и этот показатель существенно отличает Украину от развитых стран, причем не в лучшую сторону. Государственная программа маммографического скрининга в Украине до сих пор отсутствует, и возможности решения этой проблемы должны активно обсуждаться. Проблема РМЖ должна быть одной из приоритетных в онкологии. По словам Е. Колесник, данная конференция способна внести значимый вклад в решение этой проблемы.

Член-корреспондент НАМН Украины, председатель правления Национальной ассоциации онкологов Украины, ректор Донецкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Юрий Думанский отметил, что конференция объединила специалистов, которые сегодня составляют цвет украинской онкологии. Украинская онкологическая служба на сегодняшний день насчитывает в общей сложности около полутора тысяч специалистов, при том что ежегодно на лечение поступает 150-160 тыс. новых онкологических больных и еще не менее 800 тыс. человек находятся на диспансерном учете. Это ставит перед онкологами много непростых и объемных задач, решить которые можно только объединившись, создав новые стандарты, выступив единым фронтом. Осуществлять помощь в решении этих вопросов также призвана Национальная ассоциация онкологов Украины, заседание правления которой планировалось на второй день конференции.

Прозвучал приветственный адрес от народного депутата Верховной Рады Украины, почетного главы Национальной ассоциации онкологов Украины, члена Комитета по здравоохранению Константина Ярыничя, в котором подчеркивалась значимость инновационных технологий, интеграции украинской онкологии в международное медицинское сообщество и ключевая роль поддержки со стороны государства.

В видеообращении к участникам конференции прозвучало приветствие от выдающегося онколога, посвятившего этой профессии более шестидесяти лет и принимавшего непосредственное участие в исторических событиях в мировой медицинской науке, автора первого учебника по онкологии на украинском языке и первых в Украине операций по поводу РМЖ – доктора медицинских наук, профессора Бориса Билинского. По его словам, молочная железа представляет собой намного больше, чем орган человеческого тела, – это символ, имеющий самостоятельное эстетическое значение и занимающий особое место в культуре, искусстве, живании человечества как биологического вида. Не случайно великий шведский систематик Карл Линней выбрал именно этот признак для классификации целого класса животных, названных «млекопитающие».

Сегодня РМЖ остается одним из самых распространенных заболеваний, над лечением и ранней диагностикой которого работает все мировое медицинское сообщество. Именно на примере РМЖ были впервые отработаны принципы классификации TNM, оформлены принципы организации скрининга с применением специальных методов обследования (маммография). Среди терапии всех солидных опухолей лечение РМЖ развивалось самыми быстрыми темпами. Так, на новообразованиях этой локализации были впервые отработаны принципы адьювантной и неoadьювантной химиотерапии, получена признание и начала активно развиваться таргетная терапия. В настоящее время при РМЖ применяются все без исключения известные в онкологии методы. Наиболее масштабные по количеству включенных пациентов и стран-участниц международные рандомизированные исследования в онкологии также посвящены РМЖ.

Подходы к лечению РМЖ изменялись очень быстро. Хирургическое лечение постепенно эволюционировало от обширных операций Холстеда до органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных вмешательств. Лучевая терапия сегодня развивается в сторону максимально прицельного воздействия на область опухоли с минимальным отрицательным влиянием на смежные органы и структуры. Как отметил профессор Б. Билинский, современную онкологию невозможно представить без достижений молекулярной биологии, использования молекулярных маркеров и персонализированного подхода. Индивидуализированная, целевая терапия в широком понимании этого слова стала приоритетом в онкологии. Не случайно программа данной конференции включает рассмотрение актуальных, разноплановых и наукоемких вопросов. Завершая свое видеообращение, профессор Б. Билинский подчеркнул, что уровень развития онкологической помощи – это зеркало развития культуры и общества в каждой конкретной стране.

Принципиально новый проект Издательского дома «Здоровье Украины» представила главный редактор тематического номера «Онкология» Катерина Котенко. Пилотный номер журнала, научным руководителем которого является профессор А. Ковалев, приурочен проведению конференции и полностью посвящен проблеме РМЖ. Сама идея этого издания неразрывно связана с эволюцией современной онкологической науки и практики. Опухоли одной локализации сегодня рассматриваются как группа онкологических заболеваний, отличающихся по своим молекулярно-генетическим характеристикам, течению, лечению и прогнозу; кроме того, стремительно накапливается объем научных знаний в онкологии. Вот почему был инициирован новый журнал, каждый отдельный выпуск которого будет рассматривать отдельную локализацию опухолей, сосредоточиваясь на обобщении имеющихся данных, включая профилактику, диагностику, лечение и реабилитацию. Большое внимание в издании уделяется авторским статьям, украинскому и зарубежному опыту, данным мировых конгрессов, социальным инициативам в онкологии. В связи с изменениями в украинском правовом поле также будут рассматриваться юридические аспекты медицинской практики.

В завершение К. Котенко поблагодарила всех авторов, многие из которых присутствовали на конференции, за активное участие в подготовке издания и высокую степень доверия профессионализму редакции.

В завершение торжественной церемонии открытия профессор А. Ковалев анонсировал темы будущих докладов и панельных дискуссий. Следует отметить, что программа конференции отличалась насыщенностью и разнообразием обсуждаемых тем, многие из которых будут освещены в отдельных публикациях. В частности, в рамках пленарного заседания рассматривались механизмы и пути преодоления гормонорезистентности РМЖ, роль овариальной супрессии у женщин в период менопаузы и современные стандарты эндокринной терапии РМЖ в период постменопаузы.



В. Чехун и Н. Аникусько

Обобщенные результаты международных исследований, посвященных использованию ингибиторов циклинзависимых киназ при РМЖ представил заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, кандидат медицинских наук, доцент Ярослав Шпарик. Пристальное внимание участников конференции привлекло выступление гостя из Израиля, руководителя отделения опухолей молочной железы Медицинского центра «Ассута» (г. Тель-Авив) Ирины Живелюк (Irina Jiveliouk), которая поделилась собственным клиническим опытом и активно участвовала в дискуссии. Примечательно, что гормональную терапию в неoadьювантном режиме в течение минимум 6 мес и максимум 1 год израильские онкологи назначают практически всем пациенткам с люминальным РМЖ, а при недостаточной ее эффективности подбирают разные препараты. Хотя уровень достижения полного патологического ответа в лучшем случае не превышает 20%, целесообразность такого подхода израильские врачи объясняют возможностью уменьшить размеры опухоли и проверить эффективность гормонального препарата до операции.

Отдельная секция была посвящена применению анти-HER2 терапии в неoadьювантном и адьювантном режимах, в том числе возможностям использования двойной блокады рецепторов эпидермального фактора роста. Профессор А. Ковалев охарактеризовал перспективы дальнейшего развития при РМЖ таргетной и иммунотерапии, а также возможности повышения эффективности химиотерапии. Обсуждалась также роль алкилирующих агентов в лечении РМЖ и возможности коррекции нарушений костного метаболизма на фоне гормональной терапии.

Большое внимание уделялось роли патоморфологических исследований, методам молекулярной визуализации в классификации, диагностике и лечении РМЖ. В частности, гость из Турции, медицинский онколог Института онкологии Стамбульского университета, профессор Есим Эралп (Yesim Eralp) представила доклад, посвященный роли молекулярного профилирования.

В этой секции также рассматривались особенности молекулярно-генетических исследований для выявления наследственной предрасположенности к РМЖ с целью персонализации терапии. Жидкостной биопсии опухоли на основе определения циркулирующей опухолевой ДНК посвятил свое выступление заведующий отделением медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор Сергей Клименко. Он отметил, что этот метод приобретает все большую популярность во всем мире, является эффективным для определения опухолевых мутаций и может использоваться как ценный инструмент в ранней диагностике рецидива заболевания.

Был представлен также опыт Запорожского областного онкологического диспансера по выявлению циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови больных РМЖ (этим направлением исследований руководит профессор А. Ковалев). Выявленные ЦОК подлежат иммунофенотипированию, что позволяет оценить молекулярно-биологические особенности метастатической прогрессии, выявить мишени для таргетной терапии, осуществлять мониторинг заболевания, прогнозировать его течение и определять наличие вторичной резистентности.

Оба сывороточных маркера (и ЦОК, и циркулирующая ДНК) коррелируют с ответом на лечение и прогнозом. Они начинают выявляться в среднем за 5 мес до классической радиологической прогрессии. Циркулирующая опухолевая ДНК с молекулярными абберациями определяется у 97% онкологических больных, ЦОК – у 87%. Наилучшим вариантом является исследование этих двух маркеров при обследовании пациентки.

Большое внимание специалистов привлекло секционное заседание, посвященное хирургическому лечению РМЖ. На нем руководитель отделения опухолей молочной железы и реконструктивной хирургии НИР, доктор медицинских наук, профессор Иван Смоляк рассмотрел принципы хирургического лечения РМЖ ранних стадий и особенности малоинвазивной хирургии, а заведующий хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра Николай Аникусько рассказал об особенностях одномоментных и отсроченных реконструктивных вмешательств после радикальных резекций молочной железы. Кроме того, обсуждались возможности липографтинга в реконструкции, методы решения проблемы постмастэктомического лимфостазы, в том числе за счет внедрения микрохирургических вмешательств. В рамках дискуссии обсуждались особенности хирургического лечения после полного патологического ответа на неoadьювантную терапию, хирургии подмышечной ямки и возможности хирургического лечения ранних и поздних осложнений РМЖ.

Еще одно секционное заседание было посвящено роли лучевой терапии (ЛТ) в лечении раннего и метастатического РМЖ. На нем обсуждались самые современные технологии в ЛТ, использование возможностей томотерапии, методов радиохирургии, особенности проведения ЛТ после первичной реконструкции молочных желез, а также влияние ЛТ на другие методы онкологического лечения. Главный врач Днепрпетровского онкологического центра Ольга Балашова представила накопленный в учреждении опыт целенаправленного облучения при РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов (в центре успешно работает линейный ускоритель). Учитывая, что секция также объединила представителей Украинского центра томотерапии (г. Кропивницкий), Киберклиники Спидженко, на ней обсуждались протоколы лучевой терапии в условиях государственных и частных онкологических клиник.

Междисциплинарный характер конференции придала секция «Рак молочной железы глазами гинеколога: профилактика, скрининг, реабилитация». Работу секции открыла член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Татарчук с докладом, посвященным влиянию заместительной гормональной терапии на здоровье женщин в период постменопаузы. Большое внимание в рамках секции также уделялось вопросам ранней диагностики и скрининга РМЖ, а также перспективам развития реабилитации.

Во второй день конференции состоялось заседание правления Национальной ассоциации онкологов Украины под председательством Ю. Думанского, посвященное обсуждению национальной политики здравоохранения в области онкологии. Активными участниками обсуждения стали народный депутат Украины К. Ярынич, академик НАН Украины, директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, доктор медицинских наук, профессор Василий Чехун, директор НИР Е. Колесник, главный врач НИР Андрей Безусенко. В заседании приняли участие члены ассоциации, организаторы здравоохранения, заведующие кафедрами онкологии, главные областные эксперты по специальности «Онкология», представители общественных организаций и фармацевтических компаний. Ключевые темы для обсуждения – будущее онкологической службы Украины в условиях медицинской реформы, проблемы доступности современной онкологической помощи, вопросы правовой защиты онкологических пациентов и врачей.



После заседания Национальной ассоциации онкологов Украины

В этот же день состоялся сателлитный симпозиум, посвященный рассмотрению роли противоопухолевых анти-метаболитов в терапии злокачественных новообразований.

Символично, что конференция проходила в преддверии Дня украинского казачества, – конечно, об этом не могли не вспомнить. Культурно-развлекательная программа, организованная для гостей форума, включала знакомство с историческим наследием региона и посещение острова Хортица, где в торжественной обстановке состоялось посвящение доцента Я. Шпарика в запорожские казаки. Можно с уверенностью утверждать, что дух единства и борьбы за высокие идеалы, которым издавна славится казачество, глубоко созвучен украинским онкологам.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора

Работа научно-практической конференции с международным участием «Диагностика, скрининг и персонафицированное лечение рака молочной железы», состоявшейся 12-13 октября в г. Запорожье, как понятно из самого ее названия, не могла обойтись без обсуждения вопросов персонафицированной диагностики и молекулярного профилирования опухолей. В Украине молекулярное профилирование доступно благодаря сотрудничеству компании Амаха Pharma (Великобритания) с лабораторией Caris (США). Амаха Pharma является официальным партнером Caris Life Science по услуге молекулярного тестирования опухолей Caris Molecular Intelligence, а также имеет обширный портфель препаратов для лечения онкологических пациентов, а именно Доцетаксел Амакса, Паклитаксел Амакса, Доксорубин Амакса, Эпирубин Амакса, Гемцитабин Амакса, Оксалиплатин Амакса, Иринотекан Амакса и Золта.

Роль молекулярного профилирования в персонафицированной терапии рака молочной железы

На пленарном заседании конференции гостя из Турции, медицинский онколог Института онкологии Стамбульского университета, профессор Есим Эралп (Yesim Eralp) представила доклад, посвященный роли молекулярного профилирования в онкологии в целом и в лечении больных раком молочной железы (РМЖ) в частности. Она напомнила, что персонализированная медицина использует данные о молекулярно-генетических особенностях опухолевых клеток и других характеристиках организма пациента для выбора максимально эффективного лечения. Лечение назначается исходя из информации о конкретном пациенте, с использованием данных фармакогеномики, протеомики, клеточной биологии. Известно, что опухолевые клетки со временем изменяют свои характеристики. Чем дольше пациент проходит лечение, тем больше линий терапии он перенес, тем большим вызовом для онколога становится поиск методов и препаратов, которые позволяют успешно контролировать опухолевый процесс.

Методы медикаментозной терапии рака эволюционируют, параллельно развиваются методы диагностики. Современный подход к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями предполагает необходимость идентификации биомаркеров для определения специализированного лечения и прогнозирования его эффективности. Статус всех биомаркеров, включенных в диагностическую панель, формирует уникальный молекулярный профиль опухоли у конкретного пациента. Эти знания не просто обеспечивают выбор лечения и максимальный клинический результат, но и важны для поддержания качества жизни пациента и снижения стоимости лечения. Надлежащая идентификация биомаркеров позволяет принять адекватное решение в самых сложных и неоднозначных клинических ситуациях, коррелирует с ответом на терапию, временем до прогрессирования заболевания и общей выживаемостью пациентов.

Молекулярное профилирование Caris Molecular Intelligence – это система расширенной персонафицированной диагностики онкологических заболеваний. Молекулярное профилирование Caris охватывает около 60 тестов, включая иммуногистохимические исследования, полимеразную цепную реакцию, FISH, секвенирование генов. Эти тесты применяются при исследовании каждого образца опухоли, позволяют оценить все клинически значимые мутации и особенности



опухолевых клеток, включая определение чувствительности к цитостатикам и биологическим препаратам, а также резистентности к тем или иным видам терапии.

Лаборатория Caris выполняет современные валидированные диагностические тесты, разработанные специально для применения в лабораторных условиях и отвечающие международным стандартам, и использует всю полученную по конкретному пациенту специфическую информацию для максимально точной диагностики, выбора оптимального лечения, прогнозирования его эффективности и течения заболевания в целом, а также для научных целей. Молекулярному профилированию могут быть подвергнуты образцы, полученные из основной опухоли либо из метастазов любой локализации, на разных этапах развития заболевания. По результатам этого исследования лечащий врач получает подробный отчет, содержащий сведения о наиболее подходящем лечении, а также перечень препаратов, которые будут неэффективными или эффективность которых сомнительна. Таким образом, молекулярное профилирование Caris Molecular Intelligence позволяет определить варианты цитотоксической, гормональной и биологической терапии для конкретного больного, подобрать максимально подходящее лечение, а также найти возможность участия для пациента в одном из текущих клинических исследований.

Персонализированное назначение лекарственных средств оправдало себя в разных областях онкологии. В исследовании FOCUS с участием 2135 пациентов с колоректальным раком было показано, что стандартное лечение 5-фторурацилом в подгруппе больных с высокой экспрессией топоизомеразы-1 более эффективно при добавлении оксалиплатина и иринотекана (M.S. Braun et al., 2008). У пациентов с низким уровнем топоизомеразы-1 выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) не улучшились благодаря добавлению иринотекана либо оксалиплатина; наоборот, высокий уровень топоизомеразы-1 был связан с основным преимуществом по ВБП и ОВ в первой линии при назначении комбинированной химиотерапии.

Исследование Visgrove стало первым, подтвердившим эффективность молекулярного профилирования (D. Von Hoff et al., 2010), оно было удостоено премии Карнофски. В этом исследовании молекулярное профилирование было проведено у 98% пациентов, для большинства были подобраны максимально эффективные препараты. Этот подход привел к изменению или модификации лечения и позволил получить клиническое преимущество в 27% случаев. Авторы выдвинули гипотезы, что молекулярное профилирование способно существенно изменить клиническое течение заболевания у конкретного пациента.

Далее проводилось ретроспективное исследование MD Anderson, в котором оценивались результаты тестирования 1144 пациентов с разными видами опухолей. Из них у 460 (40%) выявлена ≥ 1 генетическая

абберрация, у 175 пациентов – как минимум 1 аномалия, и только у 116 пациентов в тканях опухолей не было определено клинически значимых аномалий (A.M. Tsimberidou et al., 2012). В рандомизированном исследовании SHIVA молекулярное профилирование привело к увеличению использования таргетных препаратов вне их показаний у пациентов с распространенным раком, для которых стандартная терапия оказалась неэффективной. Из 741 пациента у 293 (40%) было выявлено по крайней мере 1 молекулярное изменение, соответствующее 1 из 10 доступных режимов терапии (C. Le Tourneau et al., 2015).

В академических исследованиях в среднем 33% пациентов с опухолями, рефрактерными к стандартной терапии, получали преимущества от лечения, назначенного на основании разных видов молекулярного профилирования, причем этот показатель колебался от 16 до 48% в разных исследованиях при разных типах опухолей.

Тесты Caris Molecular Intelligence подобраны таким образом, чтобы обеспечивать получение максимального объема клинически значимой информации. Они позволяют не только подобрать таргетный препарат, но и прогнозировать эффективность химиотерапии, подобрать химиопрепарат персонализированно, а значит, избежать избыточной токсичности. По результатам многочисленных исследований, лечение, подобранное на основании молекулярного профилирования Caris Molecular Intelligence, обеспечивает клиническое преимущество в среднем у половины пациентов. Так, благодаря молекулярному профилированию улучшаются результаты лечения от 27 до 69% пациентов с различными рефрактерными солидными опухолями (D. Von Hoff et al., 2010; A. El Ahmadie et al., 2015), 44% пациентов с РМЖ (G. Jameson et al., 2014), 38-41% пациентов с рефрактерным раком поджелудочной железы (R. Eipelbaum et al., 2015; R. Ramanathan et al., 2015), а также 72% пациентов с аденоидной кистозной карциномой (A. Popovtzer et al., 2015).

По объему и достоверности результатов проводимых исследований, а также ориентированности на удобство врачей и пациентов Caris существенно превосходит потенциальных конкурентов. Но что особенно важно, при сравнении разных панелей молекулярного профилирования Caris Molecular Intelligence имеет существенное преимущество по уровню влияния на принятие клинических решений и по частоте клинической пользы, получаемой пациентом. При оценке согласно стандартам Национального института качества медицинской помощи (NICE) Великобритании, молекулярное профилирование Caris Molecular Intelligence обладает высокой степенью экономической эффективности.

Продолжительность периода до прогрессирования сокращается с каждой последующей линией терапии, поэтому важно определить, на каком этапе от начала лечения целесообразно проведение молекулярного профилирования. P. Bailey и соавт. (2016) акцентируют внимание на том, что раннее проведение молекулярного профилирования, до снижения функциональных возможностей организма, позволит большему количеству пациентов воспользоваться индивидуализированными методами лечения и продлить период без прогрессирования, а также уменьшить количество линий терапии.

При РМЖ молекулярное профилирование рекомендовано на стадии метастатической прогрессии, а также при появлении резистентности к первой линии противоопухолевой терапии, которая была рекомендована по результатам стандартного (иммуногистохимического) исследования. Известно, что явление клональной эволюции, накопление новых мутаций и воздействие цитостатических препаратов приводят к изменению



молекулярного профиля опухоли. Примерно в четверти всех случаев при продолжительно прогрессирующем РМЖ статус экспрессии гормональных рецепторов и эпидермального фактора роста (HER2) изменяется со временем. Тест Caris Molecular Intelligence может быть показан пациентам с рецидивировавшим РМЖ: если для первой и второй линий терапии гормоночувствительного РМЖ стандарт известен, то для выбора третьей линии терапии нет четких руководств при большом разнообразии возможных опций. В этом случае могут быть рассмотрены химиотерапия (таксаны, антрациклины, препараты платины, циклофосфамид, 5-фторурацил, наб-паклитаксел, винорелбин, гемцитабин, капецитабин и др.), химиотерапевтические препараты вне показаний или участие в клинических исследованиях — и, соответственно, целесообразным является проведение молекулярного профилирования.

Решения, принятые на основании результатов молекулярного профилирования, позволяют достичь клинических и экономических преимуществ при прогрессирующем РМЖ, когда основные варианты лечения исчерпаны, увеличить время до назначения следующей линии терапии. Но наиболее важной областью приложения является трижды негативный рак (ТНРМЖ), отличающийся плохим прогнозом и ограниченными возможностями лечения. Необходимо рассматривать возможность проведения молекулярного профилирования при прогрессировании после первой линии терапии. В текущем исследовании лаборатории Caris с участием 149 больных РМЖ показано, что наибольшее преимущество от проведения молекулярного профилирования по сравнению с его отсутствием удается достичь именно при ТНРМЖ.

О перспективности строго индивидуализированного подхода к лечению пациенток с прогрессирующим РМЖ свидетельствуют и итоги пилотного исследования, проведенного G. Jameson и соавт. (2014). В нем результаты молекулярного профилирования использовались для поиска потенциальных молекулярных мишеней и индивидуальных методов лечения пациенток с метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение. В исследовании рассчитывали соотношение ВВП на фоне выбранной благодаря молекулярному профилированию терапии и времени до прогрессирования при последнем предыдущем лечении. Вторичные конечные точки включали определение частоты ответа (согласно критериям RECIST 1.1), количество пациентов с прогрессированием в течение 4 мес и ОВ у пациенток, лечение которых выбрано путем молекулярного профилирования и протеомического анализа.

На последнем конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO-2017) были обнародованы результаты лечения, основанного на молекулярном профилировании. Речь шла о пациентке с запущенным секреторным РМЖ, перенесшей 4 линии терапии и повторные резекции опухоли. На фоне лечения, основанного на молекулярном профилировании, удалось достичь существенной редукции опухоли через 20 дней терапии, причем эффект наблюдался уже на 6-й день. В качестве лечения был назначен инновационный препарат ларотрентиниб в рамках программы расширенного доступа. Несмотря на то что этот препарат не выведен на мировой фармацевтический рынок, в рамках программы расширенного доступа Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США он может быть официально предоставлен производителем для использования конкретными пациентами. Программа расширенного доступа распространяется только на инновационные препараты, которые еще не одобрены к применению FDA либо не зарегистрированы в стране, в которой пациент проходит лечение.

В целом при РМЖ и других опухолях, стандарты лечения которых известны и возможности терапии достаточно разнообразны, молекулярное профилирование может быть проведено при прогрессировании после одной (ТНРМЖ), двух (гормоночувствительный РМЖ) или более предшествующих линий. В то же время редкие онкологические заболевания, стандарты лечения которых отсутствуют либо при которых не известно происхождение опухоли, являются основанием для раннего назначения молекулярного профилирования — в этом случае оно может быть проведено даже перед первой линией терапии.

Профессор Е. Эралп подчеркнула, что молекулярное профилирование при онкологических заболеваниях с каждым годом приобретает все большее значение для постановки диагноза и выбора терапии. С самого начала и до настоящего времени молекулярное профилирование развивалось в соответствии с прогрессом онкологической науки и практики, его совершенствование и исследование возможностей применения продолжают.

Профессор Есим Эралп: «При множественном поражении биопсии с последующим молекулярным профилированием подвергается наиболее активный опухолевый очаг. В этом случае я рекомендую ПЭТ-сканирование»



Е. Эралп

Какое Ваше впечатление о конференции?

— Мне приятно принимать участие в таком хорошо организованном форуме, очень приятно встретить коллег и обсудить возможности лечения РМЖ. И я, и мои коллеги из Стамбульского университета всегда открыты к сотрудничеству с украинскими онкологами.

Расскажите о сфере Ваших научных интересов.

— Половина моей практики связана с диагностикой и лечением РМЖ, часть — с гинекологическим раком. Я принимаю участие в проведении международных исследований, в том числе в области молекулярного профилирования. Кроме того, в своей ежедневной практике я веду прием пациенток и назначаю им лечение, используя индивидуальный подход на основе молекулярного профилирования. Сфера моей деятельности напрямую связана с персонифицированным онкологическим лечением.

Какой случай из Вашей практики может ярко продемонстрировать возможности молекулярного профилирования?

— Вспоминается сложный клинический случай, который не касается РМЖ. Мне пришлось консультировать пациентку, у которой было диагностировано достаточно редкое злокачественное новообразование — аденоидная кистозная карцинома с метастазированием в головной мозг, причем патологический процесс распространился на область правой глазницы. В целом клиническая ситуация оценивалась как очень сложная, состояние больной быстро ухудшалось за счет метастатической прогрессии. Мы провели молекулярное профилирование и обнаружили, что наиболее подходящим вариантом лечения является режим химиотерапии FOLFIRI в сочетании с бевацизумабом. В результате такого лечения заболевание отступило — это очень редкая ситуация, поскольку аденоидная кистозная карцинома характеризуется слабым ответом на терапию, в том числе цитотоксическую. В настоящее время женщина жива и не получает никакого лечения. Это заболевание прогрессирует очень медленно, и в перспективе ей может быть назначено дальнейшее лечение исходя из молекулярных особенностей опухоли.

В случае множественного поражения при наличии метастазов в разных органах какой очаг предпочтительнее для биопсии с последующим проведением молекулярного профилирования?

— Это непростой вопрос, ведь биопсия не всегда позволяет выявить основную драйверную мутацию для данной конкретной опухоли. Онкологическое заболевание характеризуется клональной гетерогенностью, между различными клонами опухолевых клеток могут быть существенные молекулярно-генетические различия. В своей клинической практике при выборе места для проведения биопсии я руководствуюсь следующими принципами. Если у пациента не достигнут ответ на предложенное лечение, я рекомендую использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и по результатам ПЭТ-сканирования выбираю наиболее метаболически активный очаг, который прогрессирует быстрее всего. Биоптат, полученный из этого очага, с высокой степенью вероятности будет отражать доминирующий клон, который в настоящее время определяет течение заболевания. Если первичная опухоль и метастазы возникали в разное время, наибольший интерес для анализа представляют очаги метастатической прогрессии, которые возникли последними.

На чем бы Вы хотели акцентировать внимание украинских специалистов?

— Молекулярное профилирование Caris Molecular Intelligence открывает большие возможности именно для практического здравоохранения, а не только в рамках научных исследований для углубления нашего понимания природы рака. Однако очень важно правильно отбирать пациентов, для которых его проведение будет максимально полезным.

Молекулярное профилирование Caris Molecular Intelligence особенно рекомендуется при редких опухолях, для которых не существует стандартов лечения, либо при опухолях, возможности лечения которых ограничены. Кроме того, оно может быть рекомендовано при исходно агрессивном течении заболевания или неэффективности первой линии стандартной терапии. Этот подход очень важен для пациентов с прогрессирующим заболеванием, которые перенесли несколько предшествующих линий терапии, если все стандартные методы лечения для них исчерпаны или врач затрудняется в выборе наиболее эффективного метода. Возвращаясь к тематике конференции, хотелось бы подчеркнуть, что молекулярное профилирование может быть рекомендовано при ТНРМЖ — заболевании, которое отличается плохим прогнозом и трудно поддается лечению.

Тестирование Caris Molecular Intelligence не требуется для пациенток с HER2-позитивным РМЖ, ведь многочисленные варианты лечения данного заболевания доступны и без молекулярного профилирования — достаточно подтвердить экспрессию эпидермального фактора роста.

Профилирование необходимо при распространенном или метастатическом РМЖ, после нескольких линий терапии и, конечно, при ТНРМЖ. Кроме того, мы сталкиваемся с ситуациями, когда гормон-рецептор-позитивные опухоли молочной железы, которые должны быть гормоночувствительными, не отвечают на назначенное лечение. В этом случае в первую очередь желательно выполнить повторную биопсию (если она возможна) и далее провести молекулярное профилирование. Оно позволит оценить, не изменились ли молекулярно-генетический профиль опухоли, включая экспрессию гормональных рецепторов, а также другие параметры, которые могли обусловить низкую эффективность терапии, и предложить альтернативу. Этот подход оправдал себя в реальной клинической практике, он дает пациентам реальный шанс установить биологические особенности опухоли и даже ее происхождение, если оно не известно. И еще один важный аспект: благодаря молекулярному профилированию пациенты могут принять участие в международных клинических исследованиях и получать инновационный препарат бесплатно или по программе расширенного доступа.

Молекулярное профилирование очень важно, но нам, как практикующим врачам, не следует забывать, что пациенты — это живые люди со своими переживаниями. Каждый пациент требует не только биологических условий для выздоровления — течение заболевания и те решения, которые он принимает в ходе лечения, являются следствием целого комплекса чувств, переживаний, результатов общения с доктором, родственниками. Мы должны учитывать интересы, стремления, индивидуальные особенности пациента и то, как мы можем его мотивировать. Это тоже неотъемлемые компоненты персонализированного подхода к лечению.

В завершение хотела бы поблагодарить за помощь в организации конференции компанию Amaha Pharma (Великобритания), официального партнера Caris Life Science по услуге молекулярного тестирования опухолей Caris Molecular Intelligence. Примечательно, что Amaha Pharma, следуя своей миссии — обеспечение доступа к лучшим медицинским препаратам и услугам, позволяющим людям жить дольше и вести более здоровый и активный образ жизни, — помимо инновационных методов диагностики представляет обширный портфель противоопухолевых препаратов, таких как Доцетаксел Амакса, Паклитаксел Амакса, Доксорубин Амакса, Эпирубицин Амакса, Гемцитабин Амакса, Оксалиплатин Амакса, Иринотекан Амакса и Золта.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора

18 вересня з офіційним візитом Україну відвідав лауреат Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини 2008 р., всесвітньо відомий німецький учений Харальд цур Хаузен. За його участю на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами відбувся круглий стіл, присвячений проблемі вірусу папіломи людини (ВПЛ), який спричиняє розвиток раку шийки матки (РШМ), а також можливостям вакцинопрофілактики цього захворювання. Цей захід було проведено в рамках проекту «Лекції майбутнього», засновником якого є громадська організація «Європейська мала академія наук», за сприяння Національної академії наук (НАН) України та Національної академії медичних наук (НАМН) України. У зустрічі з нобелівським лауреатом взяли участь провідні українські вчені, які опікуються проблемами вірусних уражень репродуктивної системи, організатори охорони здоров'я, представники преси та громадських організацій.

Глобальний погляд на проблему профілактики раку шийки матки



Х. цур Хаузен

Професор Х. цур Хаузен відвідав Україну на запрошення НАН та НАМН України. Цей відомий учений народився в 1936 р. Протягом 20 років (1983-2003) він очолював Німецький центр дослідження раку (м. Гейдельберг, Німеччина), почесним професором якого є й сьогодні. Х. цур Хаузен припустив, що клітини пухлини, в яких є онкогенний вірус, повинні містити вірусну ДНК, інтегровану в геном. У 1983 р. йому вдалося виявити вірусну ДНК в пухлині й таким чином відкрити канцерогенний тип вірусу (ВПЛ 16). У 1984 р. він успішно клонував ВПЛ 16 і 18, узяті у хворих на РШМ. Як показали результати досліджень, ВПЛ був виявлений у 99,7% жінок з підтвердженим діагнозом РШМ. Відкриття зв'язку між вірусом і пухлиною дозволило розробити високоефективні засоби профілактики – ефективність сучасних вакцин сягає 95%. У 2008 р. професор Х. цур Хаузен отримав Нобелівську премію за відкриття вірусів папіломи людини, що спричиняють РШМ, яку він розділив з Люком Монтаньє і Франсуазою Барре-Сінуссі. Відтоді він активно пропагує можливість вакцинопрофілактики, відвідуючи різні країни світу.

Його візит в Україну пов'язаний зі специфічною ситуацією, що склалася в країні й полягає в несприйнятті населенням можливостей профілактики із застосуванням вакцин. Уже багато років профілактичні вакцини доступні в Україні, але залишаються серйозно недооціненими. Вакцинопрофілактика як така сьогодні викликає страх у суспільстві, а оскільки вакцинація проти ВПЛ наразі не внесена до офіційного календаря щеплень і віддається на розсуд батьків дитини, частота проведення щеплень дуже низька. Попри доведену ефективність в профілактиці РШМ, рівень вакцинації та профілактичних оглядів в Україні залишається вкрай незадовільним порівняно з іншими країнами Європи.

Сьогодні РШМ посідає 5-те місце у світі серед причин онкологічної смертності в жінок. Щороку реєструється близько 470 000 нових випадків РШМ і помирає з цієї причини приблизно 233 000 жінок.

Українські фахівці зауважують, що поширеність РШМ зростає серед жінок молодого віку. Хірургічне лікування РШМ негативно впливає на репродуктивне здоров'я жінки, суттєво знижуючи її шанси завагітніти навіть за умови органозбережного лікування. Будь-яка жінка, що живе статевим життям, може бути інфікована вірусом: презервативи не захищають від ВПЛ.



Формат круглого столу передбачав велику кількість запитань, захід проходив у невимушеній дружній атмосфері. Його модератором виступила член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук. Саме вона однією з перших у нашій країні зайняла активну позицію щодо вакцинації та почала інформувати вузьких спеціалістів про можливість щеплення. Вона підкреслила, що розуміння ролі ВПЛ у канцерогенезі дозволяє не лише здійснити профілактику РШМ, але й кардинально змінити підхід до діагностики – на першому етапі визначати наявність вірусу, і лише в разі його виявлення проводити кольпоскопію тощо, тобто дає можливість здешевити саму процедуру

скринінгу, охопивши діагностичним обстеженням більшу кількість жінок.

Професор Х. цур Хаузен зауважив, що вивчає проблему ВПЛ протягом 30 років. У Німеччині щорічно діагностують близько 5000 випадків РШМ. Для того щоб виявити ці випадки в межах профілактичних оглядів, необхідно здійснити більше 100 000 біопсій. Упровадження вакцинації дозволяє змінити ситуацію на краще. За даними німецьких дослідників, від моменту інфікування до появи РШМ може минути від 15 до 30 років; ризик виникнення РШМ на тлі інфікування становить 1,1%. Учений нагадав, що вакцини мають профілактичний характер, тобто захищають жінку від зараження вірусом, запобігаючи розвитку спричинених ним передракової патології та раку. Застосування вакцини є безпечним: згідно з даними австралійських дослідників, частота побічних ефектів становить 1 випадок на 100 000 та пов'язана з алергічною реакцією на білковий компонент вакцини. Вакцина зумовлює високий титр антитіл, які зберігаються в організмі від 10 до 20 років. Вона ефективна в жінок, які не були інфіковані онкогенним типом вірусу.

Одне з основних питань, обговорюваних світовою спільнотою, – це визначення вікової групи осіб, які мають бути вакциновані. Більшість фахівців схиляються до думки, що основною цільовою групою для вакцинації є дівчатка від 9 до 14 років (тобто до першого сексуального контакту). Інше важливе питання – чи потрібно впроваджувати щеплення хлопчиків. «Особисто мені здається вкрай доцільною обов'язкова вакцинація не лише дівчаток, а і хлопчиків. Профілактичний ефект від щеплення усіх хлопчиків буде навіть більшим, ніж від щеплення усіх дівчаток», – зазначив він. Це пов'язано з тим, що чоловіки віком від 15 до 45 років мають більше статевих партнерів, ніж жінки тієї ж вікової категорії, а отже, саме чоловіки є основними трансмітерами вірусу. Проте й певні категорії жінок, наприклад, гомо- та бісексуали, також виступають в ролі сильних трансмітерів. Крім того, у чоловіків частіше, ніж у жінок, ВПЛ може уражати аногенітальний тракт (статеві органи та ділянку навколо ануса). Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, протективний ефект щодо РШМ буде досягнуто у випадку, коли вакцинації піддаватимуться $\geq 80\%$ дівчат. Наразі дуже мало країн з такими показниками – лише Австралія та Великобританія.

«На мій погляд, вакцинація хлопчиків дуже важлива, якщо ми хочемо максимально зменшити захворюваність на РШМ. Вакциновані мають бути всі діти 9-14 років, в яких ще не було сексуального контакту. А в деяких країнах, наприклад Африки, вакцинація може починатися раніше, у віці 7-10 років», – наголосив професор Х. цур Хаузен.

Оптимальним вважається введення вакцини за 2 роки до початку статевого життя. За словами професора Т.Ф. Татарчук, у середньому 40% українських дівчат у віці 15 років уже мають статеві стосунки. У великих містах цей показник навіть вищий – а отже, вакцинацію краще проводити до 12 років. Окрім того, вакцинації проти ВПЛ можуть підлягати дорослі жінки віком 20-35 років, проте її ефективність буде меншою. Якщо жінка планує вагітність, слід враховувати, що титр антитіл у дорослих жінок розвивається в період від 6 тижнів до 3 міс після вакцинації. Існує можливість перинатальної трансмісії ВПЛ новонародженим, матері яких інфіковані ВПЛ. І хоча в таких дітей можуть виявлятися підвищені титри антитіл, оскільки реплікація вірусу має гормонозалежний характер, вірус елімінується з організму. У дітей виявляють неонкогенні типи папіломавірусів, які спричиняють утворення бородавок та папілом, не передаються статевим шляхом та не мають нічого спільного із сексуальним контактом. Зі 170 відомих типів ВПЛ з високим ризиком розвитку неоплазії пов'язують лише такі варіанти, що передаються статевим

шляхом: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Найбільш агресивними є штами ВПЛ 16 і 18 – вони зумовлюють близько 70% усіх випадків РШМ. Одна з вакцин також діє проти типів 6 та 11, які спричиняють появу статевих кондилом. Унаслідок введення повної курсової дози в організмі утворюються антитіла, які захищають його від інфікування. Вважається, що антитіла є досить стійкими, щоб забезпечити тривалий захисний ефект. Усе ще тривають дослідження стійкості і тривалості імунітету, наразі доведеним є строк не менше 5 років, а передбачуваний – до 20 років. Крім того, продовжуються дослідження (за якими поки що немає достовірних даних) щодо можливої лікувальної ефективності вакцини при вже наявній на момент її введення дисплазії шийки матки.



Також активно обговорювалося питання ревакцинації. Повторна вакцинація може бути рекомендована через 10-15 років, однак професор Х. цур Хаузен зазначив, що раніше вакциновані особи отримували вакцину попереднього покоління, однак сучасні вакцини специфічні проти 9 типів і забезпечують профілактику від 90% відомих вірусів, що провокують РШМ. Професор Х. цур Хаузен відмовився обговорювати різницю між наявними вакцинами, оскільки це може розцінюватися як реклама, та зазначив, що всі сучасні вакцини однаково ефективні. Він вважає, що основна проблема – це низька обізнаність населення, а отже, низький рівень його імунізації.

Учений також спростував дані щодо імовірного впливу ВПЛ на розвиток раку грудної залози та яєчника (така гіпотеза висловлювалася в деяких літературних джерелах). Поодинокі випадки виявлення ВПЛ у зразках пухлин цієї локалізації професор Х. цур Хаузен пов'язує з контамінацією операційного матеріалу при одночасному хірургічному втручанні на область шийки матки та зазначених органів. Однак зафіксовані нечисленні випадки, коли ВПЛ виступав як чинник, що провокував рак легени та передміхурової залози, – але це швидше випадковості, аніж закономірність. Цікаво, що невиявлення ВПЛ при тестуванні шляхом полімеразної ланцюгової реакції в жінок, в яких діагностований *cancer in situ*, не обов'язково свідчить про відсутність вірусу, оскільки вірусна ДНК може бути інтегрована в геном.

Станом на 2013 р. вакцинація проти ВПЛ увійшла до державної програми вакцинації більш ніж 80 країн, зокрема таких, як Австралія, Канада, Нова Зеландія, Південна Корея та переважна кількість країн Євросоюзу. У США вона регламентується законом у більшості штатів. Міністерство охорони здоров'я України також наголошує на необхідності щеплень проти ВПЛ, однак державна підтримка для запровадження обов'язкового щеплення відсутня.

За результатами круглого столу була підготовлена резолюція, в якій Міністерству охорони здоров'я України запропоновано приєднатися до Європейської конвенції щодо включення вакцини проти ВПЛ 16 і 18 типів у протоколи обов'язкової вакцинації підлітків та розробити відповідні рекомендації.

Підготувала Катерина Котенко
Фото автора



Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена за исследование циркадных ритмов

Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии является одна маленькая муха.
Дж. Холл

Нобелевской премии 2017 г. в области физиологии и медицины удостоены американские генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг за открытия так называемых клеточных часов – молекулярных механизмов, регулирующих циркадные ритмы организма.

Все живые организмы на Земле, включая людей, адаптированы к вращению нашей планеты благодаря внутренним биологическим часам, которые помогают им подстраиваться под разные фазы суточного цикла. Открытия нынешних лауреатов Нобелевской премии объясняют, как устроены суточные ритмы и каким образом они влияют на состояние организма.

Используя в качестве модельного организма плодовых мушек дрозофил (*Drosophila melanogaster*), ученые определили ген, который контролирует нормальный ежедневный биологический ритм. Они показали, что этот ген кодирует белок, который накапливается в клетке в течение ночи, а затем деградирует в течение дня. Впоследствии они идентифицировали дополнительные белковые компоненты, принимающие участие в этом процессе, и показали, что принципы функционирования биологических часов одинаковы в клетках всех многоклеточных организмов, включая людей. Эти механизмы отвечают за адаптацию физиологических процессов к разным фазам дня, регулируют такие важные функции, как поведение, уровни гормонов, сон, температуру тела и обмен веществ. Ученые также исследовали, как несоответствие между нашей внешней средой обитания и внутренними биологическими часами сказывается на биологических процессах в организме, например, когда во время путешествия человек переживает смену нескольких часовых поясов. Кроме того, полученные доказательства, что хроническое несоответствие между современным образом жизни и внутренними циркадными ритмами человека повышает риск развития различных заболеваний.

В течение многих лет механизмы циркадных ритмов оставались одним из наиболее загадочных биологических феноменов. В 1984 г. Дж. Холл и М. Росбаш, работая в тесном сотрудничестве в Университете Брандейса (г. Бостон), а также М. Янг в Университете Рокфеллера (г. Нью-Йорк) выделили специфический ген *period*, отвечающий за циркадные ритмы. Затем Дж. Холл и М. Росбаш обнаружили, что белок PER, кодируемый этим геном, накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровни этого белка колеблются в течение 24-часового цикла, синхронно с циркадным ритмом.

Следующая цель исследователей заключалась в том, чтобы понять, каким образом возникают и поддерживаются циркадные колебания уровней белка PER. Ученые высказали гипотезу о том, что белок PER обладает свойством препятствовать собственному синтезу с помощью ингибирующего

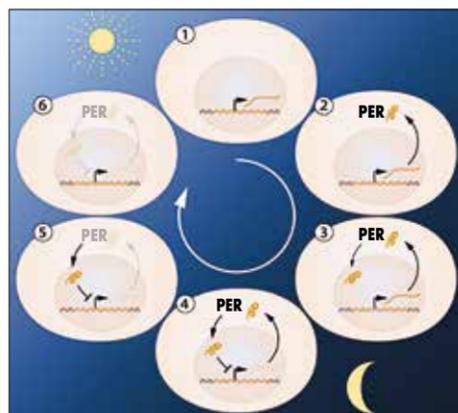


Рис. 1. Упрощенная иллюстрация регуляции обратной связи гена *period*. Показана последовательность событий в течение 24-часового колебания уровня белка PER. При активности гена происходит синтез мРНК, которая переносится в цитоплазму клетки и является матрицей для продуцирования белка PER. Белок PER накапливается в ядре клетки, тем самым блокируя активность гена *period*. Это определяет тормозной механизм обратной связи, лежащий в основе циркадного ритма

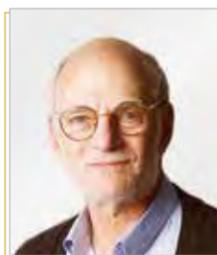


Джеффри Коннор Холл (Jeffrey Connor Hall) – американский генетик, родился 3 мая 1945 года в г. Нью-Йорк. В 1963 г. поступил в Амхерстский колледж в Массачусетсе, планируя получить медицинское образование, позже заинтересовался генетикой. Начав с исследования классической и молекулярной генетики дрозофилы, ученый постепенно перешел к нейрогенетике, исследуя генетические основы полового поведения и биологических ритмов этих насекомых, а также их взаимодействие.

В 1971 г. Дж. Холл получил докторскую степень в Вашингтонском университете (г. Сиэтл), а с 1971 по 1973 г. работал в Калифорнийском технологическом институте (г. Пасадина). Начиная с 1974 г. и по сегодняшний день работает в Брандейском университете (г. Уолтем); с 2002 г. параллельно сотрудничает с Университетом штата Мэн.

В 1984 г. Дж. Холл с коллегами выделили так называемый ген периода (*period*), мутации в котором приводили к нарушению циркадных ритмов у дрозофил. Ген кодировал неизвестный на то время белок. Изучая его взаимодействие с другими белками, Дж. Холл совместно с М. Росбашем обнаружили, что кодируемый этим геном белок PER накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровень белка PER колеблется в течение суток синхронно с циркадным ритмом. Ученые обосновали, что с помощью ингибирующей петли обратной связи белок может препятствовать собственному синтезу и тем самым регулировать собственный уровень в непрерывном циклическом ритме.

«У нас была большая взаимная поддержка и много общих интересов – даже в те далекие времена, когда мы еще не занимались исследованием циркадного ритма», – рассказал Дж. Холл о своем сотрудничестве с М. Росбашем в интервью Нобелевскому сайту. «Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии, как мы иногда говорим, является одна маленькая муха», – заявил он, подразумевая дрозофилу. Ведь именно на модели этой мухи были сделаны все открытия.



Майкл Моррис Росбаш (Michael Morris Rosbash) родился 7 марта 1944 года в г. Канзас-Сити в семье еврейских беженцев из нацистской Германии, прибывших в США в 1938 г. Его отец Альфред Росбаш был кантором синагоги, мать Хильде Росбаш занималась научными исследованиями в области клинической цитопатологии. Еще будучи школьником, будущий нобелевский лауреат посещал лекции по биологии в Калифорнийском технологическом институте и работал в лаборатории Нормана Дэвидсона. Окончил Калифорнийский технологический институт со специализацией по химии в 1965 г., а в 1970 г. – отделение биофизики Массачусетского технологического института. После трехлетней постдокторантуры по генетике в Эдинбургском университете в 1974 г. был принят на работу в Брандейский университет, где работает до сих пор. Его жена, ученый-генетик Надя Абович (Nadja Abovich), также является соавтором некоторых его работ.

С Дж. Холлом его связывает многолетнее партнерство: «Мы всегда были очень хорошими друзьями, прежде чем начали работать вместе. Кроме того, у нас были похожие навыки».



Майкл Уоррен Янг (Michael Warren Young) родился 28 марта 1949 года в г. Майами (США). Получил докторскую степень в Техасском университете в г. Остин в 1975 г. В период с 1975 по 1977 г. был докторантом в Стэнфордском университете в г. Пало-Альто. С 1978 г. работает на факультете Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке.

Более 30 лет своей научной деятельности М. Янг посвятил исследованиям генетически контролируемых закономерностей сна и дневной деятельности у дрозофил. На протяжении работы в Рокфеллеровском университете он и его лаборатория внесли значительный вклад в хронобиологию, определив основные гены, связанные с регулированием клеточных часов, ответственных за циркадные ритмы. М. Янг раскрыл функцию гена *period*, необходимого для нормального функционирования цикла сна плодовых мушек. Лаборатории М. Янга также приписывают открытие двух других генов, отвечающих за синтез необходимых для циркадного ритма белков – генов *timeless* и *doubletime*.

В интервью Нобелевскому сайту М. Янг рассказал, почему занялся изучением циркадных ритмов: «Я просто подумал, что это потрясающая научная проблема и, может быть, самая сложная вещь, которую я мог бы попытаться решить, потому что она связана с поведением. Можно исследовать и научно обосновать довольно сложное поведение, которое мы все демонстрируем и которое наиболее отчетливо представлено циклами сна. Нам невероятно повезло – удалось найти гены, которые объясняют, как работает циркадный ритм. Большинство открытий были сделаны независимо, но нам вдвоем приходилось иногда сотрудничать, хотя мы работали над немного разными проблемами. В то же время решения этих научных проблем складываются вместе подобно кусочкам пазла, создавая единую картину».

механизма обратной связи, регулируя тем самым собственный уровень в непрерывном циклическом ритме (рис. 1).

Однако в этой модели отсутствовали некоторые составляющие. Чтобы блокировать активность гена, белок PER, продуцируемый в цитоплазме, должен достичь клеточного ядра, которое содержит генетический материал. Дж. Холл и М. Росбаш показали, что белок PER действительно ночью накапливается в клеточном ядре, но нужно было еще выяснить, каким образом он в него попадает. В 1994 г. М. Янг обнаружил еще один ген синхронизации, кодирующий белок TIM, необходимый для нормального циркадного

ритма. Он показал, что когда белок TIM связывается с PER, они оба приобретают способность войти в ядро клетки и блокировать активность гена *period*, чтобы замкнуть ингибирующую петлю обратной связи (рис. 2).

Такой механизм регулятивной обратной связи объяснил, как возникают колебания уровней клеточного белка PER, но оставался нерешенным вопрос о том, что контролирует частоту колебаний. М. Янг идентифицировал еще один ген, кодирующий белок DBT, который задерживал накопление белка PER. Это обеспечило понимание того, как регулируется колебание, чтобы соответствовать 24-часовому циклу.

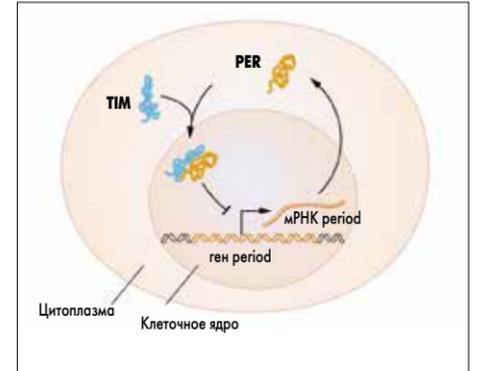


Рис. 2. Упрощенная иллюстрация молекулярных компонентов циркадных часов

Открытия нобелевских лауреатов 2017 г. позволили установить ключевые механизмы биологических часов. Позже были выявлены и другие молекулярные компоненты, объясняющие их стабильность и функционирование. В частности, ученые обнаружили дополнительные белки, необходимые для активации гена *period*, а также механизм, посредством которого свет может синхронизировать циркадные ритмы.

Биологические часы задействованы во многих аспектах физиологии человека. Все многоклеточные организмы, включая людей, имеют аналогичный механизм контроля циркадных ритмов. Большая часть наших генов регулируется биологическими часами – и, следовательно, тщательно откалиброванный циркадный ритм адаптирует все физиологические процессы к разным фазам суточного цикла. Сегодня «циркадная» биология представляет собой обширную и динамично развивающуюся область исследований, достижения которой непосредственно связаны с нашим здоровьем и благополучием.

Примечательно, что не только нынешние лауреаты, но и большинство ученых, удостоенных Нобелевской премии в области физиологии и медицины, являются генетиками – в общей сложности 48 человек! С момента основания в 1901 г. и до сегодняшнего времени Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоены 214 ученых, из них всего 12 женщин. Дважды в истории эта премия была присуждена супругам: Гертти и Карл Кори, а также Мэй-Бритт и Эдвард Мозер получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины, соответственно, в 1947 и 2014 г.

Вручение Нобелевской премии проводится в Стокгольме в день памяти Альфреда Нобеля – 10 декабря. Согласно традиции, на праздничном банкете первый тост в честь основателя премии провозглашает король Швеции Карл XVI Густав. Торжества в честь нобелевских лауреатов обычно завершаются 13 декабря, в один из крупнейших шведских праздников – День святой Люсии.

Литература

- Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P., Konopka R.J., Kyriacou C.P., Rosbash M., Hall J.C. (1984). P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. Cell 39, 369-376.
- Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. Nature 312, 752-754.
- Siwicki K.K., Eastman C., Petersen G., Rosbash M., Hall J.C. (1988). Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. Neuron 1, 141-150.
- Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature 343, 536-540.
- Liu X., Zwiebel L.J., Hinton D., Benzer S., Hall J.C., Rosbash M. (1992). The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. J Neurosci 12, 2735-2744.
- Vosshall L.B., Price J.L., Sehgal A., Saez L., Young M.W. (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science 263, 1606-1609.
- Price J.L., Blau J., Rothenfluh A., Abodeely M., Kloss B., Young M.W. (1998). Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. Cell 94, 83-95.

Подготовила Катерина Котенко

ІБРАНС

палбоцикліб

ПРОРІВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ^{1,2}

ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ^{5,6}

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹

- ✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років медіани ВБП у першій лінії терапії³**
- ✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює медіану ВБП у другій лінії терапії⁴**

РМЗ - метастатичний рак молочної залози

HR - рецептор гормону

HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2

¹мається на увазі лікування ER+/HER2- РМЗ

^{*}мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій

NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій¹

ВБП – виживаність без прогресії

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

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

Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. ІБРАНС показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) поширеного або метастатичного раку молочної залози в комбінації з: летрозолом як початкова гормональна терапія у жінок у постменопаузі; фулвестрантом у жінок з прогресуванням захворювання після ендокринної терапії. Показання до застосування в комбінації з летрозолом затверджено відповідно до присвоєної процедури затвердження на підставі показника виживаності без прогресування захворювання. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та опису клінічної користі у підтверджувальному випробуванні. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату ІБРАНС становить 1 капсула по 125 мг, що застосовується перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, щоб утворити повний цикл з 28 днів. ІБРАНС необхідно приймати з їжею. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозолу. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу ІБРАНСу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта збудило або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Капсули ІБРАНС слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснулі або мають інші пошкодження. Жінки в перед/перименопаузному періоді, які отримують лікування комбінацією препарату ІБРАНС та фулвестранту, повинні отримувати агоністи релізинг-фактора лютенізуєчого гормону відповідно до поточних стандартів клінічної практики. До початку лікування препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідний загальний аналіз крові. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A та розглянути альтернативні лікарські засоби для одночасного застосування, які не пригнічують або мінімально пригнічують СYP3A. Якщо пацієнту необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор СYP3A, дозу препарату ІБРАНС слід знизити до 75 мг один раз на добу. Якщо застосування потужного інгібітору припиняється, дозу препарату ІБРАНС необхідно підвищити (по закінченню 3-5 періодів напіврозпаду інгібітору) до дози, яка застосовувалася до початку застосування потужного інгібітору СYP3A. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Відсутні. **Побічна дія:** Найбільш поширеними побічними реакціями (частота виникнення $\geq 10\%$) будь-якого ступеня, про які повідомлялося, у групі пацієнтів, які отримували препарат ІБРАНС з летрозолом, були нейтропенія, лейкопенія, втомлюваність, анемія, інфекції верхніх дихальних шляхів, нудота, стоматит, алопеція, діарея, тромбоцитопенія, зниження апетиту, блювання, астенія, периферична нейропатія і носова кровотеча. Найбільш поширені побічні реакції ($\geq 10\%$) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали препарат ІБРАНС та фулвестрант, включали нейтропенію, лейкопенію, інфекції, підвищену втомлюваність, нудоту, анемію, стоматит, головний біль, діарею, тромбоцитопенію, запор, блювання, алопецію, висипання, зниження апетиту та пірексію. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату ІБРАНС дітям не досліджувалися. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дані щодо застосування вагітним жінкам відсутні, тому ризики, пов'язані із застосуванням препарату, невідомі. Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати ефективні засоби контрацепції в період лікування препаратом ІБРАНС та щонайменше протягом 3 тижнів після прийому останньої дози. Через можливу генотоксичність слід порадити пацієнтам-чоловікам, використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування препаратом ІБРАНС та протягом як мінімум 3 тижнів після застосування останньої дози. Інформація щодо наявності палбоциклібу в грудному молоці людини, впливу препарату на вироблення молока та на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, відсутня. З огляду на потенційний ризик виникнення тяжких побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід рекомендувати припинити годування груддю під час лікування препаратом ІБРАНС та протягом 3 тижнів після застосування останньої дози. **Особливості застосування:** Нейтропенія була найбільш поширеною побічною реакцією в Дослідженні 1 (Комбінована терапія препаратом ІБРАНС та летрозолом) (75 %) та Дослідженні 2 (Комбінована терапія препаратом ІБРАНС та фулвестрантом) (83%). Необхідний загальний аналіз крові перед лікуванням препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та якщо існують клінічні показання. У разі якщо розвинулася нейтропенія ступеня 3 або 4, рекомендується тимчасове припинення застосування, зниження дози або відкладення початку циклу лікування. Фебрильна нейтропенія була зареєстрована приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували препарат ІБРАНС. У Дослідженні 2 був зареєстрований один летальний випадок, спричинений нейтропенічним сепсисом. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. У Дослідженні 1 щодо тромбоемболії легеневої артерії частіше повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та летрозолом (5 %), та у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та фулвестрантом (1 %), порівняно з відсутністю випадків у пацієнтів, які отримували монотерапію летрозолом або комбінацію фулвестранту та плацебо. Необхідно контролювати наявність симптомів тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів та призначати відповідне лікування. Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою СYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором СYP3A, активність якого змінюється у часі. In vitro палбоцикліб не є інгібітором СYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, та 2D6, не є індуктором СYP1A2, 2B6, 2C8 та 3A4 у клінічно значущих концентраціях. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A (наприклад з кларитроміцином, індінавіром, ітраконазолом, кетоназолом, лопінавіром/ритонавіром, саквінавіром, теллапревіром, телітроміцином та вориконазолом). Під час лікування препаратом ІБРАНС слід уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами СYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, ензалутамідом та звіробом продірявленим). **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є інгібітором цикліназалежної кінази 4 та 6. Циклін D1 та циклін-залежні кінази 4 і 6 є компонентами низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03, Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією.

ИБРАНС (палбоциклиз) в персоналізованій терапії рака молочної залози

Во время научно-практической конференции с международным участием «Диагностика, скрининг, профилактика и персонализированное лечение рака молочной железы», которая проходила 12-13 октября в г. Запорожье, обсуждались новейшие терапевтические стратегии. В частности, значительное внимание было уделено возможностям повышения эффективности гормональной терапии (ГТ) пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы (РМЖ) за счет добавления в схемы лечения инновационного препарата, воздействующего на клеточный цикл.



О механизмах развития гормонорезистентности РМЖ и путях ее преодоления рассказал заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он напомнил, что хотя гормональные препараты прочно вошли в арсенал онкологов и широко применяются у пациенток

с гормон-рецептор-позитивным РМЖ, в этой области остается ряд нерешенных проблем. Их еще в 1966 г. обозначил в своей нобелевской речи первооткрыватель ГТ опухолей Чарльз Брентон Хаггинс: «В то же время очевидно, что в борьбе с раком эндокринная терапия ежедневно терпит множество поражений». Основной причиной неэффективности ГТ является гормональная резистентность, существующая изначально либо приобретенная в процессе лечения. Было замечено, что рецидивы РМЖ на фоне адъювантной ГТ возникают в определенные периоды: 7-10, 17-20 или 27-33 мес от начала лечения.

Выделяют первичную гормонорезистентность, о которой свидетельствуют рецидив РМЖ в течение первых 2 лет адъювантной ГТ либо прогрессирование заболевания в первые 6 мес эндокринной терапии метастатического РМЖ (мРМЖ). О вторичной гормонорезистентности свидетельствует прогрессирование через ≥ 2 года адъювантной ГТ либо после 12 мес терапии первой линии при мРМЖ. Нестабильность генома опухоли и обусловленная ею клональная гетерогенность способствуют непрерывному появлению новых клеточных вариантов, в том числе гормонорезистентных.

Современные исследования показывают, что люминальный РМЖ – неоднородная группа опухолей. В настоящее время выделяют минимум 10 его молекулярных подтипов. В свою очередь, опухолевая прогрессия может приводить к потере клетками рецепторов гормонов; другие механизмы, такие как гиперпродукция ростовых факторов и их рецепторов и патологическая активация сигнальных путей, обуславливают гормональную резистентность даже при сохранении раковыми клетками специфических гормонсвязывающих рецепторов. Известны и другие механизмы резистентности. Например, изменение активности цитохрома CYP2D6, генетически детерминированное или вызванное приемом антидепрессантов, связано с низкой активностью тамоксифена и требует повышения дозы либо замены на препарат, метаболизм которого не зависит от цитохрома CYP2D6. Кроме того, особенностью опухолевых клеток является способность формирования множественной лекарственной устойчивости, классический клеточный механизм которой основан на активном транспорте препаратов из клетки посредством трансмембранных белков ABC-транспортеров. По мнению профессора А.А. Ковалева, в контексте исследования резистентности определение экспрессии ABC-транспортеров в опухолевых клетках должно стать рутинной процедурой.

Характерной особенностью злокачественных новообразований является утрата контроля над клеточным циклом. Молекулярно-генетические нарушения, обнаруженные в клетках различных опухолей, включая РМЖ, свидетельствуют о потере ингибирующего эффекта над взаимодействием циклинзависимых киназ и циклинов. Ключевыми регуляторами клеточного цикла являются циклинзависимые киназы CDK4/6. Наряду с циклином D1 CDK4/6 служат регуляторами перехода клетки из фазы G1 в фазу S клеточного цикла, связанную с репликацией ДНК и делением.

Рост гормоночувствительных опухолевых клеток зависит от циклинзависимых киназ: гиперактивация CDK4/6 часто наблюдается при РМЖ, экспрессирующем рецепторы эстрогенов (ER+). Это послужило основанием рассматривать их как перспективные мишени для терапевтического воздействия при люминальном РМЖ и привело к созданию нового таргетного препарата – палбоциклиба, позволяющего избирательно

ингибировать CDK4/6. Результаты доклинических исследований показали, что двойное ингибирование CDK4/6 и сигнального пути ER обладает синергическим эффектом, позволяя блокировать рост клеточных линий ER+ РМЖ в фазе G1 и предотвращать развитие резистентности.

В многоцентровом исследовании II фазы PALOMA-1 проводилась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) у женщин в постменопаузе с местнораспространенным или метастатическим ER+ РМЖ при отсутствии экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (HER2-). Пациентки получали перорально палбоциклиз (125 мг 1 раз в сутки в течение 3 из 4 недель в виде повторных курсов) в комбинации с летрозолом либо монотерапию летрозолом (2,5 мг 1 раз в сутки по непрерывной схеме). Изначально в исследовании участвовали 66 пациенток, затем в него дополнительно включили 99 больных, отобранных на основании наличия опухолевых биомаркеров: амплификации циклина D1 и/или утраты его ингибитора p16. В этом исследовании было достигнуто статистически значимое увеличение ВБП на фоне комбинированной терапии: у женщин, получавших терапию палбоциклибом и летрозолом, медиана ВБП увеличилась практически в 2 раза (20,2 против 10,2 мес в группе монотерапии). Анализ свидетельствовал о тенденции к увеличению продолжительности жизни в группе, получавшей палбоциклиз. Эти впечатляющие данные позволили начать процедуру ускоренной регистрации палбоциклиба – редкий случай, когда основанием для утверждения стали результаты исследования II фазы. В феврале 2015 г. палбоциклиз в комбинации с летрозолом был разрешен в США к применению при распространенном и метастатическом гормоночувствительном HER2- РМЖ.

Целесообразность отбора больных на основании наличия амплификации циклина D1 и отсутствия p16 не подтвердилась. К настоящему времени наличие в опухоли рецепторов эстрогенов является наилучшим предиктором эффективности палбоциклиба в комбинации с ГТ.

В ноябре 2016 г. Richard Finn и соавт. опубликовали результаты исследования III фазы PALOMA-2, которое подтвердило преимущество палбоциклиба, продемонстрированное ранее. Появление палбоциклиба уже существенно повлияло на терапевтические стратегии при РМЖ, и, вероятно, в ближайшем будущем с появлением новых научных данных подходы к лечению этого заболевания будут дополнительно изменяться.



Большое внимание коллег привлекло выступление гостя из Израиля: эффектный доклад «Понимание палбоциклиба: наука и искусство» представила руководитель отделения опухолей молочной железы Медицинского центра «Ассута» (г. Тель-Авив) Irina Jiveliouk. По ее словам, у 20% пациенток выявленный РМЖ имеет метастатическую форму. Основными задачами лечения

в этом случае являются максимальный контроль симптомов, поддержание высокого качества жизни и профилактика осложнений, а основной целью – максимально возможное увеличение продолжительности жизни. В этом контексте появление палбоциклиба открывает значительные перспективы. Результаты исследования PALOMA-1 показали, что добавление палбоциклиба позволяет существенно увеличить время до назначения следующей линии ГТ без снижения ее эффективности по сравнению с монотерапией летрозолом, а также значительно отложить начало паллиативной химиотерапии, благодаря чему снижается токсическая нагрузка на организм пациентки, обеспечивается максимально высокое качество ее жизни и увеличивается число вариантов последующего лечения.

Irina Jiveliouk подчеркнула, что назначение палбоциклиба дает возможность избежать химиотерапии пациенткам, которые поступают на лечение с метастатическим

заболеванием и выраженной симптоматикой, в том числе при метастазах в костной ткани, легких, при сниженной функции печени. Назначение палбоциклиба в сочетании с ГТ позволяет достичь такого же быстрого и выраженного ответа, как при химиотерапии, но, в отличие от последней, с минимальными токсическими проявлениями. Палбоциклиз эффективен даже у длительно предлеченных пациенток. Так, в исследовании III фазы PALOMA-3 палбоциклиз в сочетании с фулвестрантом применялся и показал свою эффективность у сложной категории пациенток с ER+ HER2- мРМЖ, ранее получавших продолжительное лечение. Пациентки (n=521) были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, первая из которых получала палбоциклиз и фулвестрант, а вторая – фулвестрант и плацебо. В этом исследовании медиана ВБП достигла 9,5 мес в группе комбинированной терапии и всего 4,6 мес в группе фулвестранта.

Обсуждая переносимость лечения, Irina Jiveliouk отметила, что в исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 были проанализированы данные более 500 пациенток на предмет безопасности применения палбоциклиба в первой линии терапии. Не обнаружено значимых различий в безопасности между этими исследованиями, кроме того, профиль побочных эффектов палбоциклиба при его применении в первой или последующих (PALOMA-3) линиях терапии практически не отличался. Терапия палбоциклибом может сопровождаться нейтропенией (62% в исследовании PALOMA-3), реже – лейкопенией (25,2%); среди других побочных эффектов авторы отмечали тромбоцитопению (2,3%), повышенную утомляемость (2%) и анемию (2,6%). В этом же исследовании снижение доз палбоциклиба перенесли 34% пациенток, и только у 4% участниц лечение было прекращено в связи с проявлениями токсичности. Частота побочных эффектов не зависела от возраста, гистологического типа опухоли и локализации метастазов; не было смертельных случаев, связанных с лечением.

Палбоциклибассоциированная нейтропения может начинаться на 2-3-й неделе лечения и продолжается около 7 дней, случаи фебрильной нейтропении крайне редки (<2% во всех исследованиях). Нейтропения не является кумулятивной, носит обратимый характер и редко требует прерывания или отмены терапии. У большинства пациенток нейтропения протекает бессимптомно, риск инфекций повышается только при нейтропении 3-4 степени, которая быстро устраняется при снижении дозы (со 125 до 100 или 75 мг в сутки) или прерывании терапии.

Опыт Медицинского центра «Ассута» в применении палбоциклиба охватывает 62 пациентки молодого возраста (после овариальной абляции). Из них 44 получали палбоциклиз в первой линии терапии, а 17 – во второй линии в комбинации с фулвестрантом. Из них 64% имели метастатические поражения скелета и мягких тканей, у 36% обнаруживались висцеральные метастазы. Полный ответ на лечение достигнут у 7% больных, частичный – у 58%, еще 18% перенесли стабилизацию заболевания, прогрессирование отмечалось только в 17% случаев. Нейтропения (преимущественно 1-3 степени) развивалась у 82% больных и носила обратимый характер – снижение дозы потребовалось только одной пациентке. Таким образом, терапия палбоциклибом не оказывает отрицательного влияния на качество жизни – единственным значимым побочным эффектом является снижение уровня нейтрофилов и сопряженное с ним повышение риска инфекций.

Выступление завершилось активной дискуссией, отражающей интерес украинских специалистов к опыту зарубежных коллег. Как сообщила Irina Jiveliouk, израильские онкологи назначают практически всем пациенткам с люминальным РМЖ неoadъювантную ГТ сроком минимум 6 мес (максимум до 1 года), и если в течение первых 3 мес ответ на лечение не получен, заменяют препарат. Уровень достижения полного патологического ответа на неoadъювантную ГТ в этом случае не превышает 20%, но такой подход позволяет уменьшить размеры опухоли и проверить эффективность гормонального препарата до операции. После хирургического лечения пациентки получают адъювантную ГТ на протяжении 5-7 лет, далее лечение прекращается при отсутствии признаков заболевания; при метастатическом люминальном РМЖ пациентки получают ГТ постоянно. Всем

Продолжение на стр. 22.

ИБРАНС (палбоциклиз) в персоналізованій терапії раку молочної залози

Продолжение. Начало на стр. 21.

больным проводится генетическое тестирование, чаще всего с использованием панелей OpcoSure или Mammoprint.



Обобщенному анализу результатов исследований палбоциклиба посвятил свое выступление **заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического центра, кандидат медицинских наук, доцент Ярослав Васильевич Шпарик**. По его словам, анализ научных результатов, проведенный в начале 2017 г., показывает, что эффективность паллиативной ГТ достигла плато на уровне ВБП продолжительностью 10-14 мес.

Возможности повышения эффективности ГТ состоят в ее комбинировании с таргетными препаратами разных групп. Одним из перспективных способов преодоления гормонорезистентности является сочетание ГТ с палбоциклизом.

Я.В. Шпарик упомянул о собственном опыте применения палбоциклиба в рамках многоцентровых международных исследований, в которых принимала участие Украина. Будучи соавтором зарубежных публикаций, в которых обсуждаются результаты исследований PALOMA-1, 2 и 3, он проанализировал, какие перспективы для клинической практики открывают полученные в них результаты. На последнем конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO-2017) озвучены результаты общей выживаемости (ОВ), достигнутые в исследовании PALOMA-1. Хотя ранее возникали сомнения в том, что увеличение ВБП на фоне терапии палбоциклизом повлияет на исход заболевания, по результатам окончательного анализа отмечено достоверное, хоть и незначительное увеличение медианы ОВ в группе палбоциклиба и летрозолола – 37,5 мес против 34,5 в группе монотерапии.

В исследовании PALOMA-2 комбинацию палбоциклиба и летрозолола применяли у женщин в постменопаузе с ER+ HER2- распространенным РМЖ; анализировались результаты лечения всех пациенток, которые получили как минимум одну дозу палбоциклиба. Было показано, что в качестве стартовой терапии комбинация палбоциклиба с летрозололом существенно увеличивает время до прогрессирования: медиана ВБП в этой группе (n=444) достигла 24,8 против 14,5 мес в группе летрозолола и плацебо (n=222). На ASCO-2017 обсуждались результаты анализа подгрупп в этом исследовании, в частности, упоминалось, что терапия палбоциклизом обеспечивает существенное преимущество у тяжелой категории больных с висцеральными метастазами – медиана ВБП составила 19,3 против 12,9 мес в группе летрозолола; в группе палбоциклиба у больных с метастазами только в костную ткань медиана ВБП не достигнута, тогда как у таких же больных в группе летрозолола она составила 11,2 мес. Медиана ВБП в подгруппе больных с вовлечением печени в патологический процесс составила 13,7 и 8,4 мес, у больных с метастазами в легких и плевре – 22,2 против 13,6 мес в пользу комбинированной терапии палбоциклизом и летрозололом. Кроме того, независимо от локализации метастазов РМЖ, частота побочных эффектов палбоциклиба оставалась сопоставимой во всех подгруппах. Докладчик подчеркнул, что на ранних этапах изучения эффективности палбоциклиба из исследования исключались пациентки с висцеральными метастазами, но результаты PALOMA-2 убеждают в целесообразности лечения палбоциклизом этой категории пациенток. В марте 2017 г. палбоциклиз был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) к применению в первой линии терапии гормоночувствительного РМЖ в комбинации с ингибитором ароматазы.

Обсуждая результаты исследования PALOMA-3, Я.В. Шпарик подчеркнул, что это исследование не только показало эффективность паллиативной ГТ у молодых

женщин, но и привело к расширению показаний для применения фулвестранта. Ранее женщины в пременопаузе подлежали исключению из исследований III фазы, посвященных изучению ГТ при РМЖ. Такие пациентки составляют многочисленную группу больных, нуждающихся в паллиативном лечении. К настоящему времени исследование PALOMA-3 является первым и наиболее крупным регистрационным двойным слепым исследованием III фазы, посвященным преодолению гормонорезистентности. 108 участниц исследования из 521 (21%) были в пре- или перименопаузе. Такие пациентки получали гозерелин для подавления функции яичников (каждые 28 дней, начиная с 4-й и более недель до начала лечения). Исследование показало, что у женщин в пременопаузе с РМЖ применение комбинации фулвестранта с палбоциклизом (на фоне подавления функции яичников гозерелином) позволяет достичь преимущества в ВБП по сравнению с монотерапией фулвестрантом. Медиана ВБП составила 9,2 мес в группе комбинированной терапии и 3,8 мес в группе фулвестранта, частота клинического улучшения в этих группах была 34 и 19% соответственно. 16 февраля 2016 г. палбоциклиз в комбинации с фулвестрантом был одобрен FDA для применения во второй линии терапии гормоночувствительного РМЖ. В настоящее время палбоциклиз в сочетании с фулвестрантом или летрозололом входит в рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN) по лечению рецидивирующего РМЖ или мРМЖ.

По убеждению докладчика, палбоциклиз открыл новую эру в паллиативной терапии гормоночувствительного РМЖ, результаты выживаемости пациенток при применении этого препарата в сочетании с ГТ заметно улучшились. Палбоциклиз стал первым в своей группе препаратов – ингибиторов циклинов, исследование которых продолжается. Существующие научные данные позволяют предположить, что терапевтический потенциал палбоциклиба еще не до конца раскрыт и возможности его применения будут расширяться.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

Статья напечатана при поддержке компании «Пфайзер Экспорт Би.Ви.», действующей через свое Представительство в Украине.

WUKIBR0317016



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|-------|--|----------|--|-------------------|--|---|--|-------------|--|------------------------|--|---|--|------------|--|--------|--|
| Дата здійснення операції | | Сума: | | Платник: | | Місце проживання: | | Отримувач: | | Код ЄДРПОУ: | | Розрахунковий рахунок: | | МФО банку: | | Контролер: | | Касир: | |
| | | | | | | | | ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» | | | | ПАТ «УкрСиббанк» | | 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5 | | | | | |
| Дата здійснення операції | | Сума: | | Платник: | | Місце проживання: | | Отримувач: | | Код ЄДРПОУ: | | Розрахунковий рахунок: | | МФО банку: | | Контролер: | | Касир: | |
| | | | | | | | | ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» | | | | ПАТ «УкрСиббанк» | | 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5 | | | | | |

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

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

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

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

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



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

Издательский дом «Здоровье Украины» продолжает рубрику «Школа онколога». Данный выпуск посвящен важной теме клинической онкологии – лечению больных раком молочной железы (РМЖ). В этом номере публикуются задачи по профилактике, риску развития и генетическому скринингу заболевания.

Задачи по терапии пациентов с РМЖ в зависимости от клинической стадии и молекулярных подтипов опухоли будут представлены в дальнейших выпусках издания.

Рак молочной железы

В XX веке у большинства больных РМЖ до начала лечения размеры первичной опухоли превышали 3-4 см и почти всегда имелось метастатическое поражение лимфатических узлов. Стандартом операции была мастэктомия с лимфодиссекцией 3 уровней. Только к концу 1990-х гг. была доказана эффективность адъювантной терапии, которая проводилась без учета рецепторного статуса опухоли. Лечение метастатического рака было токсичным и неэффективным. Некоторое время в клинике превалировала идея высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга. Женщины были напуганы, плохо информированы и чувствовали себя жертвами.

Благодаря популяционному скринингу и другим программам ранней диагностики в XXI веке стадия РМЖ уменьшилась с Т3 до Т1 и до N0-1. Стандартом операции сегодня является консервативная, восстановительная и эстетическая хирургия молочной железы. В лечебных протоколах уменьшилась роль лучевой терапии, в связи с чем снизилась и радиационная токсичность. Вместе с тем существенно возросла роль

системных методов лечения (таргетная, химио-, иммуно- и гормонотерапия). Был доказан потрясающий эффект анти-HER2 препаратов, которые могут быть использованы в паллиативном, адъювантном и неoadъювантном режимах. В целом терапия РМЖ стала более индивидуализированной, основанной на биологии опухоли и предпочтениях пациента. Это привело к реальному улучшению продолжительности и качества жизни больных.

Ретроспективный анализ, проведенный экспертами в 2015 г., показал, что соблюдение лечащими врачами современных рекомендаций по терапии РМЖ, разработанных международными научными онкологическими организациями, является важным независимым предиктором безрецидивной выживаемости больных.

Цель настоящей рубрики – обратить внимание украинских онкологов на важность соблюдения современных стандартов лечения РМЖ, изложенных в рекомендациях NCCN, ASCO, ESO-ESMO, ABC-3, а также в национальных стандартах диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями грудной железы.

Вопросы и клинические задачи

- При каких локализациях увеличивается частота злокачественных заболеваний у женщин в XXI веке?
 - Рак легкого
 - Рак прямой и ободочной кишки
 - РМЖ
 - Меланома
- Расположите в порядке снижения значимости 5 основных причин онкологической смертности у женщин в первой декаде XXI века.
 - РМЖ
 - Рак легкого
 - Рак прямой и ободочной кишки
 - Рак яичников
 - Рак поджелудочной железы
- Какие факторы, связанные с образом жизни, повышают риск развития РМЖ?
 - Алкоголь
 - Избыточная масса тела
 - Отсутствие родов и детей
 - 1-й ребенок после 30 лет
 - Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)
 - Все перечисленное
- Какие факторы риска развития РМЖ существуют в молодом возрасте?
 - Сниженная физическая активность
 - Ожирение
 - Грудное вскармливание
 - Лучевая терапия грудной клетки в подростковом возрасте
 - Положительный семейный анамнез
 - Все перечисленное
- Какие из нижеперечисленных доброкачественных заболеваний молочной железы имеют повышенный риск развития инвазивного рака?
 - Фиброзно-кистозная мастопатия
 - Простые кисты молочной железы
 - Фиброаденома
 - Сложная фиброаденома
 - Простая папиллома
 - Склерозирующий аденоз
 - Филлоидная опухоль
- У 45-летней женщины во время проведения первой скрининговой маммографии обнаружено радиологическое повышение плотности тканей молочной железы, что, как известно, является фактором риска развития инвазивного рака. Какие должны быть современные рекомендации по дальнейшему индивидуальному скринингу у данной женщины?
 - Ежегодная маммография
 - Ежегодная маммография + ежегодная магнитно-резонансная томография
 - Ежегодная маммография + ежемесячное самообследование молочной железы
 - Ежегодная маммография + ежегодная магнитно-резонансная томография
- Какие гистологические типы мастопатий имеют повышенный риск развития инвазивного рака?
 - Непролиферативные мастопатии
 - Проллиферативные мастопатии без атипии
 - Атипичная дольковая гиперплазия
 - Атипичная протоковая гиперплазия
 - Плоская эпителиальная атипия
- Отмена ЗГТ снижает риск заболеваемости определенными видами онкологии. Какими именно?
 - РМЖ
 - Рак легкого
 - Колоректальный рак
 - Рак желудка
 - Все перечисленное
- Какие клинические и анамнестические признаки отличают спорадическую и наследственную карциному молочной железы?
 - Рак, встречающийся в детском возрасте
 - Рак, встречающийся в раннем возрасте
 - Более одного вида рака у одного человека
 - Рак, возникающий в обоих парных органах
 - Рак грудной железы у мужчин
 - Рак, возникающий у нескольких поколений
 - Множественные случаи одного и того же вида рака
 - Все перечисленное
- Существуют ли различия между семейным и наследственным РМЖ?
 - Да
 - Нет
- Развитие наследственного рака каких локализаций можно прогнозировать с помощью генетических шкал MYRIADII, BOADICEA, BRCAPRO, IBIS?
 - РМЖ
 - Рак яичников
 - Рак эндометрия
 - Колоректальный рак
 - Рак желудка
 - Рак поджелудочной железы
 - Рак простаты
 - Меланома
 - Все перечисленное
- Нужно ли проходить генетическое тестирование всем членам семьи (мужчинам и женщинам), если у 30-летней дочери диагностирован РМЖ (pT3N1M0 ER-, HER2-), в то время как данная злокачественная опухоль в семье обнаружена впервые и анамнез наследственного рака отсутствует?
 - Да
 - Нет
- С какой частотой при РМЖ встречаются наследственные мутации?
 - 20%
 - 10%
 - 15%
 - 5%
- Какими признаками характеризуются BRCA-ассоциированные типы РМЖ?
 - Молодой возраст
 - ER+ типы РМЖ
 - ER- HER2- типы РМЖ
 - Агрессивное течение
- 28-летняя женщина с двухсторонним РМЖ обратилась к онкологу для лечения. При осмотре в области губ, слизистой полости рта и на кончиках пальцев определяются сине-черные гиперпигментированные макулы. Какому из генетических заболеваний свойственны перечисленные симптомы?
 - Наследственный BRCA1-синдром
 - Наследственный BRCA2-синдром
 - Синдром Ли – Фраумени
 - Синдром Пейтца – Егерса
 - Синдром Коудена
- Сочетание видов рака каких локализаций наиболее характерно для синдрома Ли – Фраумени?
 - Дольковый РМЖ, рак яичников
 - РМЖ, саркома мягких тканей, опухоли центральной нервной системы, рак надпочечника, лейкемия, рак предстательной железы
 - РМЖ, гамартома, рак щитовидной железы, рак эндометрия
 - Рак грудной железы у мужчин, рак поджелудочной железы, рак желчного протока, рак желудка, меланома
- Какие существуют факторы риска развития рака грудной железы у мужчин?
 - Хронические заболевания печени
 - Хроническая почечная недостаточность
 - Мутации BRCA1/2
 - Орхит, обусловленный паротитом
 - Неопустившееся яичко
 - Тестикулярная феминизация
 - Гинекомастия
 - Синдром Клайнфельтера
 - Все перечисленное

Продолжение на стр. 24.

Правильные ответы

| Вопрос | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|--------|---|---------------|---|---------|---------|---|------------|---|------------------|----|----|----|----|---------|----|----|---------------|
| Ответ | Г | Б, А, В, Д, Г | Е | А, Г, Д | Г, Е, Ж | А | Б, В, Г, Д | А | Б, В, Г, Д, Е, Ж | А | И | А | Б | А, В, Г | Г | Б | А, В, Г, Д, Е |

Рак молочной железы

Комментарии

Продолжение. Начало на стр. 23.

- 1 Частота рака легкого увеличивалась в 90-х гг. прошлого столетия. С 2000 по 2005 г. показатели заболеваемости стабилизировались, а с 2005 по 2010 г. наблюдается некоторая тенденция к их снижению. Уменьшение числа случаев заболеваемости раком легкого связывают с сокращением потребления сигарет. Снижение заболеваемости колоректальным раком обусловлено уменьшением потребления табака, внедрением колоноскопического скрининга, доступностью эндоскопического удаления предопухолевых аденом толстого кишечника, а также более широким использованием нестероидных противовоспалительных препаратов. Снижение заболеваемости РМЖ с 2000 г. связывают с отказом от парадигмы ЗГТ у женщин в постменопаузе. Увеличение частоты возникновения кожной меланомы в некоторых географических точках планеты (постиндустриальные страны, страны с развитой системой здравоохранения) объясняют повышенной инсоляцией (облучение естественным ультрафиолетом) и реализацией программ скрининга.
- 2 Пять основных причин онкологической смертности у женщин в порядке убывания сегодня выглядят следующим образом: немелкоклеточный рак легкого (26%), РМЖ (22%), рак прямой и ободочной кишки (9%), рак поджелудочной железы (7%) и рак яичника (5%). Смертность от рака легкого у женщин продолжает лидировать на протяжении последних 20 лет. Незначительный, но устойчивый рост демонстрирует также рак поджелудочной железы. Смертность от рака яичника на протяжении 30 лет снизилась незначительно. Существенно уменьшилась и продолжает снижаться смертность от РМЖ, а также от рака прямой и ободочной кишки, однако из-за высокой распространенности этих онкологических заболеваний показатели смертности остаются на 2-м и 3-м местах. Причиной снижения смертности (и увеличения выживаемости) при РМЖ считают внедрение популяционного скрининга, индивидуализированное адьювантное лечение и достижения молекулярной онкологии постгеномной эры.
- 3 Проведенные онкоэпидемиологические исследования подтверждают связь между образом жизни и риском развития РМЖ. Разный образ жизни, семейные и национальные привычки объясняют различия в частоте заболеваемости в зависимости от места проживания женщин (Япония, Азия, США, Южная или Северная Европа). Принято различать контролируемые и неконтролируемые риски развития заболевания. К первым относят регулярный прием алкоголя и избыточный вес. Риск повышен также у бездетных, у женщин с 1-й беременностью после 30 лет, у женщин в постменопаузе, получающих ЗГТ. К неконтролируемым рискам относятся раннее (до 12 лет) начало менструации, поздняя (после 55 лет) менопауза, старение и мутации генов *BRCA1/2*. Пожилей и старческий возраст, безусловно, являются основным неконтролируемым фактором риска инвазивного РМЖ. Согласно статистике, в 30-летнем возрасте РМЖ возникает у 1 из 2000 женщин, в возрасте 40 лет — у 1 из 233, в возрасте 60 лет — у 1 из 22.
- 4 К факторам риска развития карциномы молочной железы в молодом возрасте относятся сниженная физическая активность, лучевая терапия грудной клетки в подростковом возрасте (например, по поводу лимфомы Ходжкина), а также отягощенный семейный анамнез рака. Ожирение является фактором риска РМЖ у женщин в постменопаузе. Высокий индекс массы тела в пременопаузе, наоборот, носит защитный характер и предотвращает развитие РМЖ (механизм неясен). Грудное вскармливание после родов не только не повышает риска развития рака, но и представляет собой защитный механизм.
- 5 Фиброзно-кистозная мастопатия представлена широким спектром клинических и гистологических характеристик и наиболее распространена среди женщин 20-50 лет. Связи между фиброзно-кистозной мастопатией и РМЖ не обнаружено. Простая фибroadенома определяется как подвижная, имеющая четкие границы доброкачественная опухоль

молочной железы. Состоит из стромы и эпителия. Чаще всего встречается у девушек и женщин до 30 лет. Эта опухоль не относится к числу мастопатий с риском развития инвазивного рака.

В отличие от простой, сложная фибroadенома молочной железы содержит пролиферативные изменения, которые проявляются в виде протоковой гиперплазии и отложений солей кальция. Эта форма мастопатии ассоциируется с несколько повышенным риском развития рака.

Склерозирующий аденоз характеризуется пролиферацией ацинусов в дольках без поражения окружающей стромы, вовлекает в себя протоки, развивается эпителиальная и атипичная гиперплазия. Склерозирующий аденоз является показателем высокого риска РМЖ.

Протоковая папиллома представляет собой полип на покрытых эпителием протоках молочной железы. Если папиллома формируется под соском или ареоларным комплексом, то появляются кровянистые выделения. Перед лечением (хирургическим иссечением) нужно исключить инвазивную папиллярную карциному. Вероятность рака при внутрипротоковой папилломе составляет 10%.

Кисты молочной железы — это полости в тканях, заполненные жидкостью и покрытые эпителием. Требуют выполнения игольной биопсии. Простая киста содержит прозрачную или зеленую жидкость. Киста, заполненная кровью, вызывает подозрение на злокачественный процесс. Лечение зависит от результатов биопсии.

Листовидные (филоидные) опухоли представляют собой огромные быстрорастущие фибroadеномы. В 25% случаев они злокачественные, в 10% — метастазируют.

- 6 Единственной рекомендацией для проведения популяционного скрининга является ежегодная маммография.

Многочисленные исследования не выявили пользы от ежемесячного самообследования с точки зрения снижения заболеваемости и смертности от РМЖ.

Магнитно-резонансная томография является очень эффективной, но дорогой процедурой для популяционного скрининга. Как скрининговая процедура МРТ должна использоваться только у женщин с очень высоким риском инвазивного рака.

Использовать МРТ молочной железы следует при наблюдении за здоровыми *BRCA*-носителями (начиная с 40 лет), у больных с синдромами Ли — Фраумени и Коудена, при предшествовавшем облучении грудной клетки (давностью от 10 до 30 лет), при неясных и/или несоответствующих результатах УЗИ и маммографии, а также у женщин с микрокальцификатами, выявленными при маммографии.

- 7 Согласно предложенной в 1985 г. William Dupont и David L. Page морфологической классификации, гистологически доброкачественные мастопатии делятся на непролиферативные (без повышенного риска развития инвазивного рака), пролиферативные без атипичии (риск инвазивной карциномы повышен в 1,9 раза), атипичные дольковые, атипичные протоковые гиперплазии и плоскую эпителиальную атипичию (риск инвазивного рака при атипичных гиперплазиях повышен в 5,3 раза по сравнению с общей популяцией женщин).

Следует отметить, что дольковая карцинома *in situ* и протоковая карцинома *in situ* не относятся к инвазивным, и поэтому рассматриваются как преинвазивный рак.

- 8 Исследование Estrogen-Plus-Progestin, проведенное под эгидой Women's Health Initiative, было прекращено в июле 2002 г., после того как исследователи обнаружили, что связанные со здоровьем риски комбинированной ЗГТ у женщин в постменопаузе перевешивают ее преимущества. За участниками исследования наблюдали в среднем 5,6 года.

После публикации результатов исследования Women's Health Initiative были даны рекомендации по отмене ЗГТ, что привело к снижению заболеваемости РМЖ.

С другой стороны, есть основания считать, что ЗГТ у женщин в менопаузе может снизить уровень заболеваемости колоректальным раком, а прекращение широкомасштабного использования заместительной терапии эстрогенами может отрицательно сказаться на общих тенденциях заболеваемости раком ободочной кишки. ЗГТ не влияет на риск заболевания раком легкого и желудка. Уменьшить эти риски можно отказавшись от курения табака и с помощью элиминации *Helicobacter pylori*.

- 9 О наследственном характере рака можно говорить при наличии соответствующих клинических и анамнестических признаков. Рак, развившийся у детей, не обязательно является наследственным. С большой уверенностью можно утверждать, что к наследственному раку относятся:

- рак, встречающийся в раннем возрасте (например, рак толстой кишки у 20-летних);
- более одного вида рака у одного человека (например, РМЖ и рак яичника у одной женщины);
- рак, возникающий в обоих парных органах (оба глаза, обе почки, обе молочные железы);
- одна и та же опухоль у детей из одной семьи (саркома как у брата, так и у сестры);
- рак грудной железы у мужчины;
- рак, возникающий в семье у нескольких поколений (например, рак у бабушки, матери и дочери);
- множественные случаи одного и того же вида рака (особенно если это необычный или редкий вид, например ретинобластома).

Впервые наследственный РМЖ был описан французским врачом и антропологом Р. Вроса в 1866 г. У его молодой жены, как и в 4 поколениях до нее, был выявлен РМЖ.

Семейный рак может возникать как по причине наследования поведения (курение, ожирение), так и в результате наследования аномального гена (5-10% всех случаев рака).

- 10 Семейный и наследственный РМЖ не являются идентичными понятиями.

О семейном раке можно говорить, когда в семье больного имеются ≥ 2 родственников первой или второй линии родства с онкологическим заболеванием (РМЖ).

Обычно семейный РМЖ имеет более позднее начало по сравнению с наследственным раком и является односторонним.

Наследственный характер семейного РМЖ до конца не ясен. На развитие наследственного рака могут совокупно влиять как общие факторы окружающей среды, привычки, образ жизни, так и генетические факторы.

О наследственном РМЖ говорят в тех случаях, когда этот вид рака развивается у представителей нескольких поколений одной семьи.

Наследственный рак обычно развивается в раннем возрасте. У одного пациента с наследственным раком могут возникать множественные онкологические новообразования.

У членов этой семьи обнаруживаются специфические кластеры рака, определяемые с помощью соответствующих шкал генетического прогнозирования.

- 11 С помощью шкалы MYRIAD II можно сделать заключение о повышенном риске развития злокачественных опухолей всех перечисленных локализаций.

Эта шкала анализирует 25 генов, ассоциированных с наследственным раком: *APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CDK4, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53*.

Шкалы BOADICEA, BRCAPRO, IBIS предназначены для генетического прогнозирования наследственного РМЖ по анализу мутации генов *BRCA1/2*.

- 12 Раннее возникновение инвазивной карциномы молочной железы с тройным негативным фенотипом чаще всего ассоциировано с наличием мутации гена *BRCA*. Поэтому самой пациентке в первую очередь необходимо провести генетическое тестирование.

При наличии у женщины мутации *BRCA1/2* вероятность наличия такой же мутации у ее близких здоровых родственников (родителей, братьев, сестер и детей) составляет 50%. Это является основанием для проведения генетического скрининга у всех членов семьи, в том числе и у мужчин, поскольку мутация *BRCA1/2* повышает риск развития не только РМЖ и рака яичника, но также рака поджелудочной и предстательной желез.

Генетическое тестирование у здоровых людей проводится, если:

- у нескольких родственников первой степени родства (матери, сестры, дочери) имеется онкологическое заболевание;
- у нескольких родственников со стороны одного из супругов был выявлен один и тот же вид рака;
- в семье есть кластеры раковых заболеваний, связанных с одной и той же мутацией (например, мутацией *BRCA1/2*);
- в семье есть родственник с >1 видом рака;

- у кого-то из членов семьи рак был диагностирован в более молодом, чем свойственно этому виду рака, возрасте;
- в семье есть родственник с редким видом рака (например, рак грудной железы у мужчины или ретинобластома);
- человек имеет еврейское (ашкенази) происхождение.

13 Наследственные мутации при РМЖ встречаются примерно у 10% больных. Для остальных онкологических пациентов характерны спорадические мутации. Соматические (спорадические) онкогенные мутации возникают только в раковых клетках и наследуются только ими. Соматических мутаций нет в нормальных клетках организма, и они не передаются детям. Герминогенные мутации возникают в зародышевых клетках и имеются в каждой клетке организма — не только в раковых, но и в нормальных клетках всех тканей. Эти мутации передаются по наследству.

14 *BRCA*-ассоциированный РМЖ встречается у молодых женщин с базальным тройным негативным фенотипом РМЖ и характеризуется агрессивным течением. Однако мутации *BRCA* обнаруживаются не только при тройном негативном фенотипе опухоли. Опубликованы промежуточные результаты исследования *OlympiAD*, показывающие, что мутации *BRCA2* в небольшом проценте выявлялись также у больных люминальным ER+ РМЖ. Мутации *BRCA1/2* чаще обнаруживаются в протоковой и медуллярной карциномах. Клетки опухолей с *BRCA1/2*-мутациями больше дезорганизованы, имеют базальный фенотип. В этих клетках выявляется экспрессия цитокератинов 5, 6, 8, 18, экспрессия циклина E, экспрессия p53 и Kip1 (p27).

15 Для генетического синдрома Пейтца — Егерса характерно наличие гиперпигментированных сине-черных макул в области губ, слизистых оболочек, ноздрей, на кончиках пальцев в сочетании с полипозом желудочно-кишечного тракта и повышенным риском рака различных локализаций (РМЖ, рак яичника, желудка, толстого кишечника, поджелудочной железы). Синдром Пейтца — Егерса является следствием мутации гена *STK11*, находящегося в 19 хромосоме. Для диагностики часто бывает достаточно изучения характерной клинической картины в сочетании со сбором семейного анамнеза.

16 Редкий наследственный генетический синдром Ли — Фраумени назван в честь двух описавших его американских врачей. Он имеет и другое название — *SBLA*-синдром (по наиболее частым локализациям возникающих опухолей — саркома, РМЖ, лейкоз, карцинома коры надпочечников). Синдром Ли — Фраумени может быть диагностирован клинически по следующим трем признакам:

- если пациенту поставлен диагноз «саркома» в возрасте <45 лет;
- если у родственника первой линии родства рак любой локализации был обнаружен в молодом возрасте;
- если у второго родственника первой линии родства диагностирована саркома или рак любой локализации в возрасте <45 лет.

Предотвратить развитие злокачественной опухоли при синдроме Ли — Фраумени невозможно, она характеризуется мутациями супрессорных генов *p53* и *CHEK-2*. При лечении подобных пациентов следует избегать назначения лучевой терапии, поскольку она повышает риск рецидива.

17 Рак грудной железы у мужчин чаще, чем у женщин, является эстроген-рецептор-позитивным. Большинство заболеваний, которые приводят к эндогенной гиперэстрогении, относятся к факторам риска развития рака грудной железы у мужчин.

В то же время на основании проведенных онкоэпидемиологических исследований не было обнаружено связи между гинекомастией и риском развития рака грудной железы у мужчин. Различают препубертатную гинекомастию (возникает редко — при адrenaльной карциноме или карциноме яичка), пубертатную гинекомастию (разрешается самостоятельно в течение 2 лет после полового созревания) и гинекомастию у стареющих мужчин (наблюдается в 40% случаев, может быть обусловлена приемом стероидов, дигиталиса, спиронолактона и антидепрессантов). Гинекомастия может быть симптомом наследственного генетического заболевания у мужчин — синдрома Клайнфельтера (обусловлен полисомией по X- и Y-хромосомам, наиболее частый вариант — XXY). При этом синдроме гинекомастия двухсторонняя и безболезненная.

Ранее считалось, что при синдроме Клайнфельтера риск рака грудной железы повышен, однако онкоэпидемиологические исследования этого не подтвердили.

НОВИНИ

MasSpec Pen — устройство, способное обнаружить злокачественные клетки за 10 секунд

Согласно данным, опубликованным 6 сентября 2017 года в *Science Translational Medicine*, портативное устройство позволит интраоперационно распознавать злокачественную ткань всего за 10 секунд.

В настоящее время для оценки образца ткани требуется определенный период, что может задержать принятие решений во время диагностических и терапевтических процедур. Стремясь ускорить процесс и найти более эффективный метод оценки образцов тканей в режиме реального времени, команда исследователей из Техасского университета создала портативное устройство — *MasSpec Pen*.



Портативное устройство *MasSpec Pen*

Этот прибор был исследован на образцах опухолевых и нормальных тканей человека, при этом чувствительность и специфичность методики составили 94,4 и 96,2% соответственно, а общая точность достигала 96,2%. Кроме того, устройство было способно определить начавшуюся малигнизацию доброкачественных опухолей щитовидной железы и различные гистологические подтипы рака легкого. Следует отметить, что *MasSpec Pen* был способен выявить злокачественные клетки в краях резекции опухоли, определение которых затруднено из-за смешанного гистологического состава.

MasSpec Pen изначально тестировался на мышинных моделях и выявлял злокачественные опухоли, не нанося вреда здоровым тканям. В настоящее время устройство готово для тестирования в рамках клинических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Изображения, полученные методом масс-спектрометрии, успешно использовались для молекулярной визуализации злокачественной ткани. Для проведения быстрой молекулярной диагностики образцов тканей были разработаны несколько методов ионизации с использованием масс-спектрометрии. Однако эти подходы требуют использования жестких растворителей, высокого давления или напряжения в связи с тем, что методика получения молекулярных ионов основана на повреждении тканей.

В то же время *MasSpec Pen* не повреждает ткань: выделяется капля жидкости (10 мкл), в которую мигрируют молекулы тестируемой ткани. Затем образец исследуют с помощью масс-спектрометра, который идентифицирует белки, липиды и метаболиты ткани.

Командой исследователей по данным гистологически подтвержденной базы из 253 образцов, включавшей нормальные и злокачественные ткани молочной железы, легкого, щитовидной железы и яичника, также были созданы классификационные модели. Это позволило оценить способность молекулярных сигнатур *MasSpec Pen* отличить злокачественные ткани от нормальных.

Для различных типов злокачественных новообразований оценивались чувствительность, специфичность и соотношение концентрация/время (AUC). Для рака молочной железы чувствительность составила 87,5%, специфичность — 100% (AUC=1,0) и общая точность — 95,6%. Для высокодифференцированного серозного рака яичника чувствительность составила 100%, специфичность — 89,7% и точность — 94,7% (AUC=0,98). Для злокачественных опухолей легкого чувствительность составила 97,9%, специфичность — 95,7% и точность — 96,8% (AUC=0,97). При прогнозировании на основе подтипов злокачественных клеток была достигнута точность 93,8 и 92,2% для плоскоклеточного рака и аденокарциномы соответственно. Аналогичные результаты были получены для образцов опухолей щитовидной железы. Также создан классификатор для доброкачественных фолликулярных аденом и папиллярных карцином щитовидной железы.

Все это говорит о том, что *MasSpec Pen* может применяться для выявления злокачественных новообразований. Кроме того, разработанные классификаторы надежны и могут использоваться при автоматизированном подходе для быстрой клинической диагностики образцов тканей.

www.medscape.com

Очки дополненной реальности помогут в интраоперационной диагностике злокачественных новообразований

Как известно, первыми на пути метастазирования находятся сторожевые лимфатические узлы, их поражение опухолевыми клетками приводит к развитию вторичных опухолей в других органах. Таким образом, сторожевые лимфатические узлы играют первостепенную роль в диагностике и терапии определенных типов злокачественных новообразований, таких как рак кожи, грудной или предстательной железы. Несмотря на имеющиеся достижения, нерешенной проблемой остается определение точного анатомического расположения лимфатических узлов во время оперативного вмешательства и оценка качества лимфоадиссекции.

Исследователи из Фраунгофера разработали систему дополненной реальности 3D-ARILE, которая проецирует точное расположение лимфоузлов на специальные очки. Особенность этих очков заключается в том, что они работают в сочетании с мощным медицинским навигационным программным обеспечением — стереоскопической камерой инфракрасного спектра излучения. Флуоресцентный индоцианин зеленый — краситель, который вводится в непосредственной близости от первичной опухоли и затем накапливается в лимфатических узлах. Этот краситель флуоресцирует в инфракрасном свете, камера фиксирует это излучение и проецирует на очки трехмерное изображение пораженного лимфатического узла. Виртуальный образ дает возможность получить данные о точном положении узла в режиме реального времени.

До сих пор в качестве индикатора пораженных лимфатических узлов использовался технеций-99m. Замена этого радиоизотопа на флуоресцентный краситель позволит пациентам больше не опасаться побочных эффектов, связанных с лучевой нагрузкой. Еще одним существенным преимуществом новой навигационной системы является временной фактор. Ранее для обработки изображений требовалось 30 минут, поскольку уровень излучения лимфатических узлов, содержащих радиоактивный маркер, очень низок. Цифровые очки, напротив, мгновенно отображают пораженный лимфатический узел, что значительно снижает радиационную нагрузку на персонал.



Система дополненной реальности 3D-ARILE

Система виртуальной реальности включает аппаратные и программные компоненты. Помимо цифровых очков со встроенной камерой и двух дисплеев, разработаны две инфракрасные и две визуальные камеры. Эти четыре оптических устройства интегрированы в кубический блок, подвешенный над рабочим столом. Программное обеспечение включает в себя систему обработки изображений, которая идентифицирует флуоресцентный свет и использует эти данные для расчета трехмерных координат.

Fraunhofer-Gesellschaft. AR glasses help surgeons when operating on tumors. 14 November 2017.

Перевела с англ. Анна Кальченко

Методика HIPEC: расширение возможностей лечения больных перитонеальным карциноматозом

21 октября в Национальном институте рака в рамках программы «Лечение больных перитонеальным карциноматозом» состоялась лекция профессора Европейского университета Aviram Nissan (г. Иерусалим, Израиль), посвященная методике HIPEC.



Профессор А. Nissan отметил, что карциноматоз долгое время свидетельствовал об инкурабельности без малейших шансов на выживание. Впервые успешно использовал методику HIPEC John Spratt в 1979 г. у больного с псевдомиксомой брюшной полости, но на то время широкого применения она не получила. Спустя десятилетия Paul H. Sugarbaker (США) и Francois-Noel Gilly (Франция) заново начали воплощать в реальность идею применения HIPEC.

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) – гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, суть которой состоит в введении растворов химиопрепаратов, подогретых до 42-43 °С, в брюшную полость. Задачей HIPEC прежде всего является продление общей выживаемости (ОВ) и улучшение качества жизни пациентов с карциноматозом.

Злокачественный процесс в брюшине может быть обусловлен как первичным ее поражением (мезотелиома брюшины, первичная перитонеальная карцинома брюшины), так и метастазированием злокачественных опухолей различных локализаций. Чаще всего метастазируют в брюшину аденокарцинома аппендикса, колоректальный рак (КРР), рак желудка (РЖ) и рак яичника (РЯ).

В контексте процедуры HIPEC удалению подлежат все опухолевые депозиты в брюшной полости, при технической возможности удаляются пораженные органы. При HIPEC может быть выполнена сосудистая реконструкция, а также сформированы дигестивные анастомозы. Кишечные анастомозы в клинике профессора А. Nissan формируются вручную, за исключением анастомозов между тонкой и толстой кишкой, которые предпочтительно формировать с помощью степлера. Необходимость резекции всех опухолевых депозитов обусловлена тем, что глубина проникновения подогретого раствора в толщу брюшины лимитирована 2-3 см, чего невозможно достичь без адекватной циторедукции. Степень последней оценивается по шкале Completeness of Cytoreduction (CC), где CC-0 обозначает отсутствие видимых опухолевых депозитов в брюшной полости, CC-1 – депозиты <0,25 см, CC-2 – депозиты 0,25-2,5 см и CC-3 – депозиты >2,5 см либо конгломераты неоперабельных опухолевых депозитов на любом участке брюшной полости или таза. Выполнение циторедукции в объеме CC-0 обеспечивает 90% положительного результата.

Висцеральные метастазы (в легких, печени) хорошо поддаются системной химиотерапии благодаря накоплению препаратов в опухолевой ткани. При метастазах в брюшине этого не происходит, поэтому для воздействия на опухолевые депозиты требуется иной подход – прямой контакт химиотерапевтического препарата с опухолевой тканью. Таким подходом и является использование технологии HIPEC. Необходимым условием при использовании этой методики является равномерное распределение химиопрепарата по всей брюшной полости и в малом тазу, что достигается путем расщепления спаек.

Использование гипертермии основано на нескольких аспектах, объясняющих ее преимущество по сравнению с нормотермической интраперитонеальной химиотерапией. Под воздействием высокой температуры расширяются капилляры и мелкие лимфатические сосуды, которыми богата опухолевая ткань, что обуславливает высокую концентрацию препарата в опухолевых депозитах. Гипертермия ускоряет химические реакции, и эффективность некоторых препаратов под ее воздействием повышается в десятки раз. Однако при использовании гипертермии важно придерживаться терапевтического окна – температуры, при которой повышается терапевтическая эффективность препаратов, но не происходит необратимого термического

поражения неизменных тканей. Несмотря на соблюдение этого принципа, гипертермия все же наносит определенный вред здоровым тканям. Например, при таких вмешательствах часто отмечается длительный послеоперационный парез кишечника вследствие повреждения нервных сплетений, но этот процесс обратим.

В 1980-х гг. Paul H. Sugarbaker ввел в клиническую практику индекс перитонеального карциноматоза PCI (peritoneal canceromatosis index). Для его определения брюшная полость условно разделяется на 13 регионов и оценивается по шкале от 0-3 в зависимости от количества и размеров опухолевых депозитов на брюшине. PCI является прогностическим показателем, на основе которого решается вопрос о показаниях или противопоказаниях к проведению HIPEC. Индекс PCI, свидетельствующий в пользу проведения HIPEC, различается между нозологиями. Так, в случае КРР HIPEC возможна при PCI <20, в случае РЖ – при PCI <12. У пациентов с мезотелиомой брюшины и раком аппендикса HIPEC можно выполнять при любом значении PCI.



По словам докладчика, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография не являются чувствительными методами в диагностике карциноматоза. Радиологический PCI очень часто оказывается ниже интраоперационного. Этот факт необходимо учитывать при диагностике и определении показаний к проведению HIPEC. Так, пациент с радиологическим PCI при КРР >12 подлежит неoadъювантной химиотерапии и последующему контролю через 3 мес; при PCI 10-12 проводят диагностическую лапароскопию и HIPEC.

Многие больные перед HIPEC проходят длительные курсы химиотерапии, что нередко приводит к тяжелому постхимиотерапевтическому поражению печени (ПХТПП). Гипертермия как таковая и химиопрепараты, используемые при HIPEC, поражают печень. На фоне снижения печеночной функции при тяжелом ПХТПП это ведет к негативным последствиям. Поэтому тяжелое ПХТПП следует считать противопоказанием к проведению HIPEC.

Что касается других противопоказаний к HIPEC, необходимо учитывать наличие так называемых критических узлов – метастатически пораженных лимфатических узлов в проекции гепатодуоденальной связки, воротах печени, других технически опасных локализациях, при которых процедура технически не выполнима.

В целом HIPEC подлежат пациенты с первичным или вторичным метастатическим поражением брюшины без наличия висцеральных метастазов (за исключением метастазов в печени). В клинике профессора А. Nissan больным с метастатическим поражением легких проводится HIPEC после первичной абляции метастазов легких и при отсутствии их рецидива в течение 6 мес.

Прежде чем констатировать эффективность новой методики в онкохирургии и онкологии в целом, необходима оценка общей выживаемости (ОВ). Больные с псевдомиксомой брюшной полости подвергаются повторным операциям по поводу рецидива заболевания до самой смерти, и единственным действенным методом их лечения является HIPEC. С помощью

этого метода удается достичь показателей ОВ около 20 лет у >90% больных. При псевдомиксеме брюшной полости депозиты являются сложными в удалении ввиду опасности разрыва их капсулы и обсеменения брюшной полости.

Выживаемость при мезотелиоме брюшной полости колеблется в пределах 9 мес. Мезотелиома представляет собой группу заболеваний, между гистологическими типами которых существует огромная клиническая разница. Так, тубулопапиллярная мезотелиома отличается плохим прогнозом и лимитированным использованием HIPEC, тогда как эпителиоидная мезотелиома является излечимым заболеванием вне зависимости от PCI. Большинство пациентов с мезотелиомой брюшины лечатся у онкологов и никогда не попадают к хирургу. Однако возможности медикаментозной терапии у таких больных достаточно скудные, выживаемость при медикаментозной терапии составляет 9-13 мес. Диагностика мезотелиомы брюшины сложная, поскольку не существует специфических онкомаркеров (CA-125 повышается лишь в 50% случаев, так же малоинформативно определение CA 15-3, CA 19-9 и CEA), а аспирационная биопсия и цитологическое исследование малочувствительны. Наиболее достоверным методом диагностики является лапароскопия с биопсией и последующим патогистологическим исследованием.

На фоне отсутствия ответа на химио- и биологическую терапию у пациентов с карциноматозом при РЯ положительные результаты обеспечивает HIPEC. Даже у пациенток с наличием асцита может быть проведена паллиативная HIPEC после лапароскопического дренирования брюшной полости. По опыту доктора А. Nissan, после паллиативной HIPEC рецидива асцита не отмечалось. Тем не менее в связи с относительно высокой стоимостью процедуры проведение HIPEC в качестве метода паллиативной терапии на сегодняшний день не имеет большой популярности. В 3 клинических исследованиях показано, что интраперитонеальная химиотерапия имеет значительные преимущества перед системной химиотерапией. Также продемонстрированы преимущества выполнения интраперитонеальной химиотерапии в комбинации с циторедуктивной хирургией. Что касается карциноматоза при РЖ, то данные проведения HIPEC у этой категории пациентов разнятся в Азии и Европе. У 60% пациентов с РЖ после HIPEC диагностируется рецидив. В Японии в практику внедряется метод неoadъювантной интраперитонеальной химиотерапии (NIPEC).

Как и любое лечебное вмешательство, методика HIPEC имеет ряд возможных осложнений, частота и выраженность которых напрямую зависят от опыта хирургической бригады. Наиболее частыми осложнениями являются фистулы, несостоятельность анастомозов и кровотечения. Смертность после проведения HIPEC колеблется в диапазоне от 2 до 6%.



Лекция завершилась интерактивной дискуссией с большим количеством вопросов из зала. По окончании официальной части мероприятия молодые врачи и опытные специалисты имели возможность пообщаться с профессором лично. Такой высокий интерес к методике HIPEC указывает на хорошие перспективы дальнейшего развития этого метода лечения в нашей стране.

Подготовила Анна Кальченко

ПРЕС-РЕЛІЗ

«Takeda» отримала позитивний висновок СНМР щодо використання препарату Адцетрис (брентуксимаб ведотин) для лікування пацієнтів з CD30-позитивною шкірною Т-клітинною лімфомою

Висновок ґрунтується на позитивних результатах дослідження III фази ALCANZA, яке показало статистично значуще покращення показника об'єктивної відповіді, що триває принаймні 4 міс, середньої тривалості безрецидивної виживаності та загальної частоти відповіді, а також зниження ступеня тяжкості симптомів у групі пацієнтів, у яких застосовували Адцетрис.

1 листопада 2017 р. компанія «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» оголосила, що Комітет з лікарських засобів для застосування у людини (СНМР) Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) схвалив розширення реєстраційного посвідчення препарату Адцетрис (брентуксимабу ведотину) та рекомендував його затвердження для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною шкірною Т-клітинною лімфомою (СТСЛ) після щонайменше однієї лінії попередньої системної терапії.

Адцетрис становить собою кон'югат антитіло – лікарський засіб, спрямований на CD30, який експресується на шкірних ураженнях у приблизно 50% пацієнтів з СТСЛ. Адцетрис наразі не затверджений для лікування хворих на СТСЛ в Україні.

«Цей висновок є дуже важливим першим кроком вперед для пацієнтів, котрі живуть із СТСЛ – виснажливою хворобою, – який може суттєво вплинути на якість їхнього життя», – говорить лікар Джулія Скарісбрік з кафедри дерматології університетської лікарні Бірмінгема (Великобританія). – «Результати дослідження ALCANZA демонструють вражаючу ефективність, а також прийнятний профіль безпеки Адцетрис порівняно з такими методами лікування, як бексаротену, препаратами, які зазвичай використовують у терапії. Якщо брентуксимаб ведотин буде затверджений у Європі, він стане новим варіантом лікування для пацієнтів із СТСЛ, що експресує CD30».

Висновок СНМР щодо препарату Адцетрис планує розглянути Європейська комісія, яка має повноваження для затвердження лікарських засобів для використання у 28 країнах Європейського Союзу, Норвегії, Ліхтенштейні та Ісландії.

Позитивний висновок СНМР ґрунтується на результатах рандомізованого відкритого дослідження III фази ALCANZA, метою якого була оцінка ефективності монотерапії препаратом Адцетрис (основна група) порівняно зі стандартним лікуванням за вибором дослідника (метотрексат або бексаротен – контрольна група) у пацієнтів з CD30-позитивною СТСЛ. У дослідженні була досягнута первинна кінцева точка, а група лікування препаратом Адцетрис продемонструвала статистично значуще покращення показника об'єктивної відповіді, що триває

принаймні 4 міс (ORR4), порівняно з контрольною групою за оцінкою незалежного наглядового центру ($p < 0,0001$). У групі лікування препаратом Адцетрис ORR4 становив 56,3%, у контрольній – 12,5%. Ключові вторинні кінцеві точки, зазначені в протоколі, включаючи частку пацієнтів із повною об'єктивною відповіддю, виживаність без прогресування та зменшення ступеня тяжкості симптомів під час лікування, які визначаються за анкетною Skindex-29¹, були статистично значущими на користь групи лікування препаратом Адцетрис. Профіль безпеки цього препарату у дослідженні ALCANZA загалом відповідав наявній інформації про препарат. Найпоширенішими небажаними явищами будь-якого ступеня були: периферична нейропатія, нудота, діарея, втомлюваність, блювання, алопеція, свербіж, лихоманка, зниження апетиту та гіпертригліцеридемія.

Про СТСЛ

Шкірні лімфоми є різновидом неходжкінських лімфом, які насамперед уражають шкіру. За даними Фондації шкірної лімфоми, СТСЛ є найпоширенішим типом шкірної лімфоми, яка зазвичай проявляється червоними лускатими плямами або потовщеними бляшками на шкірі, що часто подібні до екземи або хронічного дерматиту. Прогресування від обмеженого ураження шкіри може супроводжуватися утворенням пухлин шкіри, виразкою та лущенням, ускладненим свербіжем і приєднанням інфекції. Пізня стадія визначається за залученням лімфатичних вузлів, периферичної крові та внутрішніх органів. Згідно з опублікованими літературними даними, CD30 експресується на ураженнях СТСЛ у приблизно 50% пацієнтів із цим захворюванням.

Стандарт лікування СТСЛ включає дерматологічні лікувальні процедури, опромінення та системну терапію або їх комбінацію. Схеми системної терапії, затверджені для лікування на сьогодні, демонструють частоту об'єктивної відповіді від 30 до 45% та низький відсоток повної відповіді.

Про Адцетрис

Адцетрис є кон'югатом, який містить анти-CD30 моноклональні антитіла, приєднані протеазорозщеплюваним

лінкером до активного компонента, що руйнує мікротубулярну систему клітини, – монометилу ауристатину Е (ММАЕ) – з використанням фірмової технології Seattle Genetics. Адцетрис використовує лінкерну систему, розроблену таким чином, щоб зберегти стабільність у кровообігу, але вивільнити ММАЕ при інтерналізації у CD30-позитивних пухлинних клітинах.

Адцетрис отримав реєстраційні посвідчення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США та Європейської комісії в 2012 р. В Україні препарат зареєстровано 21.10.2013 р. наказом № 899 Міністерства охорони здоров'я. (Р.П. UA/13286/01/01). Загалом від регуляторних органів у більше ніж 65 країнах Адцетрис одержав реєстраційні посвідчення про застосування при рецидивній або рефрактерній лімфомі Ходжкіна та анапластичній великоклітинній лімфомі.

Сьогодні препарат призначають за такими показаннями:

– лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна:

- після аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- після принаймні двох попередніх ліній терапій, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція;

– лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин;

– лікування дорослих пацієнтів із рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою.

Нижче наведено важливу інформацію про безпеку.

Застосування препарату Адцетрис оцінюється у більш ніж 70 клінічних дослідженнях, включаючи дослідження III фази – як першої лінії лікування при лімфомі Ходжкіна (ECHELON-1) та ще одне дослідження III фази – як першої лінії лікування при CD30-позитивній периферичній

Т-клітинній лімфомі (ECHELON-2), а також вивчається його ефективність проти базальних інших типів CD30-позитивних злоякісних новоутворень.

Seattle Genetics і «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» спільно розробляють Адцетрис. Згідно з умовами угоди про співпрацю, Seattle Genetics має права на комерціалізацію препарату у США та Канаді, а «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» – у решті країн. Seattle Genetics і «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» фінансують витрати на розробку препарату Адцетрис у співвідношенні 50:50 (за винятком Японії, де «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» несе виняткову відповідальність за витрати на розробку).

Про фармацевтичну компанію «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед»

«Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» – науково-дослідна фармацевтична компанія світового рівня, яка прагне забезпечити міцніше здоров'я та світліше майбутнє для пацієнтів, втілюючи наукові досягнення у ліки, що змінюють життя. Науково-дослідна робота компанії «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» зосереджена на розробленні лікарських засобів для застосування в онкології, гастроентерології, неврології (при патології центральної нервової системи), а також вакцин. Щоб залишитися на передньому краї інновацій, «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» провадить науково-дослідну роботу як самостійно, так і з партнерами. Інноваційні препарати, особливо для застосування в онкології та гастроентерології, а також присутність на ринках, що розвиваються, сприяють зростанню компанії. Понад 30 тис. співробітників «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» працюють для покращення якості життя пацієнтів спільно з партнерами із систем охорони здоров'я більш ніж 70 країн.

Додаткова інформація про «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед» доступна на корпоративному веб-сайті www.takeda.com, а додаткова інформація про Takeda Oncology, бренд для глобального бізнес-підрозділу «Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед», – на веб-сайті www.takedaoncology.com.

¹ Усталена анкета Skindex-29 – це тривимірний анкета оцінки якості життя, стану здоров'я з погляду дерматології (HRQL). Двадцять дев'ять пунктів розділені на три частини: симптоми, емоції та функціонування. Оцінки за частину та загальна оцінка подаються за 100-бальною шкалою, причому вищі оцінки свідчать про нижчий рівень якості життя. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.404>.

НОВИНИ

В Україні спрощено процедуру реєстрації лікарських засобів

Відтепер препарати, що пройшли всі етапи перевірки якості у країнах із суворими регуляторними вимогами (Швейцарії, Японії, США, Австралії, Канаді), можна зареєструвати усього за 17 днів.

Відповідний закон ухвалили минулого року, а нині Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України та Державний експертний центр МОЗ України у співпраці з бізнес-асоціаціями доопрацювали регуляторну базу, що встановлює порядок спрощеної реєстрації лікарських засобів.

Тепер механізми реєстрації передбачають подання документів в електронному вигляді, юридичні норми приведені

у відповідність із європейським законодавством, а ризики відмови заявникам у реєстрації з технічних причин зведені до мінімуму.

Раніше реєстрація препарату тривала від 90 робочих днів до 2-3 років. Імпортерів не хотіли мати справу з бюрократичною тяганиною, через що на фармацевтичному ринку України представлено значно менший асортимент ефективних препаратів, ніж на європейському.

Скажімо, у Німеччині зареєстровано 45 тис. препаратів, у той час як в Україні – лише 13 тис. Так, наприклад, для лікування хронічного мієлолейкозу в Україні

зареєстровано у 2,5 раза менше препаратів, ніж у країнах ЄС, для лікування ювенільного ревматоїдного артриту – утричі менше препаратів порівняно з європейськими країнами.

У свою чергу, через відсутність конкуренції ціни на ліки в Україні є значно вищими, ніж у референтних країнах. За даними організації пацієнтів, 30% препаратів в Україні коштують дорожче, ніж в Європі. Вартість деяких препаратів в українських аптеках вища більш ніж у 20 разів.

Спрощена процедура реєстрації лікарських засобів відкриває фармацевтичний ринок України для багатьох препаратів, зареєстрованих у країнах ЄС та в інших суворих регуляторних юрисдикціях, перелічених

у відповідному законі. Замість того щоб чекати рік і більше на реєстрацію лікарського засобу за загальною процедурою, пацієнти зможуть отримати необхідні, якісні та ефективні препарати значно швидше, а конкуренція сприятиме зниженню цін.

ДЕЦ МОЗ України вже здійснив пілотну реєстрацію препарату за спрощеною процедурою та врахував усі недоліки в новій редакції підзаконних актів.

Бізнес-асоціації підтримали внесені зміни та заявили, що цей важливий крок спростить ведення бізнесу у фармацевтичній сфері та сприятиме приходу на ринок України вкрай важливих для пацієнтів лікарських засобів.

За інформацією прес-служби МОЗ України

Стволовые клетки в норме и при опухолевом росте

Международный научный форум

5-6 октября в г. Киеве в ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины прошла международная конференция «Стволовые нормальные и опухолевые клетки: открытие, диагностика и терапия».

Время и место проведения конференции были выбраны неслучайно. Ровно 40 лет назад по инициативе академика АН УССР Р.Е. Кавецкого, основателя и первого директора института (тогда – Институт проблем онкологии АН УССР), в Киеве состоялся 1-й Международный симпозиум «Роль стволовых клеток в лейкозо- и канцерогенезе». Спустя 6 лет в Киеве был проведен 2-й симпозиум – «Стволовые клетки и опухолевый рост», также организованный сотрудниками института. Материалы, представленные докладчиками на 2 первых симпозиумах, были опубликованы в 2 книгах, вышедших в академическом издательстве «Наукова думка»: «Стволовые и иммунокомпетентные клетки в норме и при опухолевом росте» (под ред. З.А. Бутенко, 1981) и «Стволовые клетки и опухолевый рост» (под ред. В.Г. Пинчука и З.А. Бутенко, 1985). Авторами ряда разделов этих коллективных монографий, посвященных изучению и характеристике уникального класса стволовых клеток различных тканей, способных к длительному самоподдержанию, их взаимодействию с клетками и внеклеточными структурами микроокружения, роли в возникновении различного типа новообразований и противоопухолевой резистентности организма, были ведущие отечественные и зарубежные ученые (Р.В. Петров, Г.И. Абелев, Б.Д. Брондз, Г.Я. Свет-Молдавский, А.Я. Фриденштейн, И.Л. Чертков, А.И. Воробьев, N.A. Mitchison, H. Seidel, E. Frindel, J. Bubenic, G. Petrani, S. Verceanu и др.). Многие из высказанных ими идей и предложенных гипотез не утратили своего значения до настоящего времени.

Работа сотрудников ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины по изучению роли стволовых клеток в канцеро- и лейкозогенезе продолжалась достаточно длительный период времени. Результаты их исследований нашли отражение в ряде монографий (З.А. Бутенко «Стволовые клетки и лейкоз». К.: Наук. думка, 1978; Ю.Б. Вахтин, В.Г. Пинчук, И.Н. Швемгергер, З.А. Бутенко «Клонально-селекционная концепция опухолевого роста». К.: Наук. думка, 1987; С.П. Осинский, Д.Ф. Глузман, Й. Клифф и др. «Молекулярная диагностика опухолей». К.: ДИА, 2007) и регулярно публиковались в периодических научных изданиях.

Необходимо отметить существенный прогресс в изучении данной проблемы в лабораториях многих стран, наметившийся в последующие десятилетия. В немалой степени этому способствовало создание лауреатами Нобелевской премии J. Kohler и C. Milstein гибридной технологии получения моноклональных антител (1975), использование мышей с выраженным комбинированным иммунодефицитом для гетеротрансплантации стволовых кроветворных клеток в норме (I.L. Weissman et al., 1988; J.E. Dick et al., 1989; 1996 и др.), разработка методов точной цитофлуориметрии. Все это позволило в конечном итоге впервые идентифицировать и охарактеризовать стволовые клетки при различных формах лейкозов человека (J.E. Dick et al., 2003), а затем стволовые опухолевые клетки при солидных новообразованиях ряда локализаций,



Президиум конференции. Выступает академик НАН Украины В.Ф. Чехун

что открыло широкие возможности для разработки методов таргетной терапии онкологических заболеваний.

На состоявшейся в ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины 3-й конференции, в работе которой приняли участие ученые из 14 стран, представившие результаты своих исследований в виде устных сообщений на пленарных сессиях и стендовых докладов, обсуждались следующие основные вопросы: нормальные стволовые клетки (способы их получения, использование в медицинской практике); идентификация стволовых опухолевых клеток (cancer stem cells) в культуре тканей и при новообразованиях у экспериментальных животных); стволовые клетки опухолей и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в новообразованиях человека.

В церемонии открытия конференции приняли участие президент НАН Украины, академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор В.И. Цымбалюк и академик НАН и НАМН Украины, доктор биологических наук профессор С.В. Комиссаренко.

Во вступительном слове академика НАН Украины, директора ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого, доктора медицинских наук, профессора В.Ф. Чехуна, посвященном 40-летней годовщине проведения в Киеве 1-го Международного симпозиума «Роль стволовых клеток в лейкозо- и канцерогенезе», были представлены основные этапы изучения вопросов, связанных с ролью трансформированных стволовых клеток или их ближайших потомков в инициации опухолей различного генеза, сегодняшнее состояние данной проблемы, намечены подходы к использованию фундаментальных достижений в данной области для решения современных задач экспериментальной и клинической онкологии.

В докладе доктора биологических наук, профессора А.Ю. Петренко (г. Харьков) основное внимание в свете основ тканевой инженерии было уделено МСК, выделенным из тканей взрослого человека (костного мозга, жировой ткани, кожи, пульпы зуба), которые в условиях культивирования в специальных условиях способны к мультилинейной, в том числе остеогенной и адипогенной, дифференцировке.

Т.О. Калиниченко (г. Киев) в своем сообщении отметила существенный прогресс

в разработке технологий получения, хранения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выделенных из крови сосудов пуповины. Докладчик подчеркнула важность и перспективность использования мирового опыта в этой области в лечебных учреждениях Украины.

Р.Г. Васильев (г. Киев) рассказал о большом потенциале применения в регенеративной медицине мультипотентных стволовых клеток нейрального гребешка, сохраняющихся в ряде тканей и органов взрослых млекопитающих. Группа исследователей с его участием получила подобные клетки из волосных фолликулов человека и изучила их морфологические признаки и функциональные свойства. Докладчик также представил результаты пилотного проекта по применению полученных клеток этого типа в лечении поврежденный спинного мозга и при дегенеративных изменениях межпозвоночных дисков.

Группой ученых (А.В. Златска и соавт., г. Киев) из эндометрия были выделены стромальные клетки, обладавшие свойствами МСК (прилипание к пластику, типичный фенотип, способность к дифференцировке *in vitro*). Исследователи пришли к заключению, что в связи со способностью МСК эндометрия к выработке хемокинов и факторов роста представляется перспективным их использование в регенеративной медицине.

Доктор медицинских наук, профессор Д.Ф. Глузман (г. Киев), основываясь на результатах многолетних исследований цитохимических и иммунофенотипических признаков наименее дифференцированных клеток при миелоидных и лимфоидных формах острых лейкозов, представил новые данные об их нормальных аналогах – родоначальных клетках гемопоэза (полипотентных стволовых клетках



Д.Ф. Глузман

и кроветворных клетках – предшественниках различных линий гемопоэза). Подобный подход является перспективным для понимания иерархии гемопоэтических клеток в классических схемах кроветворения и создания современной модели гемопоэза.

О. Корчинский (г. Жешув, Польша) отметил, что изучение молекулярных механизмов дифференцировки МСК и исследование экспрессии различных генов, участвующих в регуляции остеогенеза, открывают новые возможности для эффективного воздействия на регенерацию костной ткани.

На заседании, посвященном изучению стволовых клеток опухолей в культуре ткани и при экспериментальном опухолевом росте, был представлен важный в теоретическом плане доклад академика НАН Украины А.Н. Гольцева (г. Харьков), который с группой соавторов провел фенотипический анализ субпопуляционного состава различных по уровню дифференцировки клеток карциномы Эрлиха у мышей линии BALB/c. В ходе оригинальных экспериментов была показана ключевая роль популяции стволовых неопластических клеток с фенотипом CD44⁺CD24⁻ в поддержании роста опухолей. Коллеги из Харькова представили также новые данные о криоконсервировании как факторе, контролирующем состояние клеток в стволовом клеточном компартменте.

Большой интерес у участников конференции вызвал доклад профессора Г. Эркан (г. Измир, Турция) о противоопухолевой активности естественных клеток-киллеров (ЕКК), дифференцирующихся из МСК жировой ткани человека, трансфицированных микроРНК 150. ЕКК-подобные клетки индуцировали апоптоз в клетках при совместном культивировании с неопластическими клетками PANC1. Указанный эффект сопровождался снижением экспрессии онкогена и увеличением экспрессии гена – супрессора опухолей. Результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, которые привели бы к созданию новых иммунотерапевтических подходов в лечении больных со злокачественными новообразованиями.

Актуальные аспекты проблемы связи МСК и онкогенеза нашли отражение в докладе доктора медицинских наук, профессора Н.М. Бережной (г. Киев). МСК, являющиеся важнейшим компонентом соединительной ткани, обнаруживаются



в костном мозге, пульпе зуба, жировой ткани и других органах и тканях. Эти клетки, не экспрессирующие маркеров ГСК, обладают свойствами адгезии, способны дифференцироваться в остеобласты, хондроциты, адипоциты, миофибробласты и др. МСК секретируют различные растворимые факторы и цитокины, в том числе стимулирующие рост опухолей, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF β , HPG. Автор привела важные данные, свидетельствующие о взаимодействии МСК с опухолевыми клетками, которое приводит к усилению их метастатического потенциала и эпителиально-мезенхимального перехода, а также развитию резистентности к действию ряда химиопрепаратов. Докладчица детально проанализировала механизмы иммуносупрессивного действия МСК.

Доклад **И. Киндрат** (Украина) был посвящен изучению механизмов гепатоканцерогенеза. По данным автора, культивированные клетки печени человека (гепатоциты, линия HepaRC) в условиях хронического воздействия малых доз неорганического мышьяка приводит к существенным изменениям метаболизма, утрате функций гепатоцитов и активации клеток со свойствами стволовых клеток рака печени.



Выставка новых технологий

В докладе **И. Хорак** (Украина) были представлены материалы, свидетельствующие, что адапторный белок Ruk/CIN85 является ключевым регуляторным фактором, участвующим в приобретении признаков стволовых клеток клетками рака грудной железы (РГЖ).

Доктор биологических наук, профессор **Н.И. Лисняк** (г. Киев) сделал сообщение о варьирующем содержании CD113⁺ стволовых опухолевых клеток в новообразованиях головного мозга различного гистологического строения. Группа исследователей с участием докладчика установила, что с помощью иммуногистохимических методов CD113⁺ клетки более часто определяются в злокачественных опухолях (глиобластомах, медуллобластомах). Именно эти клетки в наибольшей степени ответственны за возможное возникновение рецидивов и развитие резистентности к лекарственным препаратам.

Количественный анализ связи CD44⁺CD24^{-/low} с маркерами агрессивности клеток при РГЖ с использованием культуры *in vitro* был выполнен Т.В. Борикун и рядом других сотрудников отдела, возглавляемого профессором В.Ф. Чехуном.

Д.Е. Рыспаева (Киргизия) рассказала о проведенном иммуногистохимическом исследовании биоптатов при инвазивном РГЖ у 45 больных. Было установлено, что изучение экспрессии антигенов CD44 и CD24 и выявление клеток с иммунофенотипом CD44⁺/CD24⁻ пока не может служить надежным показателем для характеристики возможного клинического течения заболевания и оценки прогноза.

В сообщении **Е.В. Шайды** (г. Киев) были представлены результаты изучения 5-летней выживаемости 143 детей с нейробластомой (77 из группы стандартного риска и 69 – высокого риска), подвергшихся миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией аутологических стволовых кроветворных клеток, выделенных из периферической крови. Больные в 2007-2016 гг. находились на лечении в детском отделении Национального института рака. Показатели общей 5-летней выживаемости в первой группе в целом составили 67%, во второй – 30,4%. Существенное влияние на уровень выживаемости оказывали также такие факторы, как возраст больных и наличие в клетках опухоли амплифицированного гена *N-MYC*.

В докладе **А. Dubrovskа** (г. Дрезден, Германия) на примерах плоскоклеточного рака головы и шеи, рака предстательной железы были рассмотрены вопросы гетерогенности и пластичности стволовых опухолевых клеток, механизмы, лежащие в основе возникновения рецидивов. Особое внимание автор уделила аспектам эпигенетического и метаболического репрограммирования, которые могут быть положены в основу повышения чувствительности клеток к лучевой терапии.

Механизмы взаимодействия митохондриального рибосомального белка S18-2 и белка, ассоциированного с ретинобластомой, были освещены в докладе **Е. Кашубы** (Украина).

Важные информационные сообщения сделали **И.В. Лисовая** (BioLabTech Co, Украина) – «Современное оборудование для клеточной биологии» – и **В. Ситько** (Medcoswiss Ukraine, Украина, Польша) – «QIAGEN» – для молекулярной диагностики в онкологии».

О разработке новых методов диагностики опухолей рассказала **А. Шнирова** (Bio-Rad Laboratories, Украина). С методами мониторинга генетической стабильности МСК слушателей ознакомила **Е.Н. Яременко** (The SmartCell Biotechnology, Украина).

Новые научные данные были представлены также в ряде стендовых докладов, посвященных получению различных типов клеток для использования в регенеративной медицине (**О.С. Губарь** и соавт., г. Киев), экспрессии молекул адгезии на мезенхимальных клетках в культурах *in vitro* (**Н. Ishkitiev** и соавт., Болгария), влиянию тромбоцитарного фактора роста на пролиферацию и свойства стволовых клеток (**З. Mihaylova** и соавт., Болгария), МСК в трансплантатах костного мозга (**М.Е. Оспанова** и соавт., Казахстан), эпителиально-мезенхимальным переходом в линии стволовых клеток человека 4VL (**Л.Л. Лукаш** и соавт., г. Киев), пульпе зуба как источнике получения МСК в постнатальном периоде (**Р. Tsikandelova** и соавт., Болгария), влиянию стволовых клеток костного мозга и ряда растворимых факторов на биологические свойства эпителиально-мезенхимальной трансформации при РГЖ (**Н.А. Безденежных, А.А. Лихова, Ю.И. Кудрявец**, г. Киев), характеристике клеток, выделенных из ткани РГЖ до и после неoadъювантной химиотерапии (**И. Sakstina** и соавт., Латвия), эффективности терапии больных РМЖ с учетом профиля содержания ДНК в неопластических клетках (**В.И. Герашенко, К. Salmina, J. Eglitis, J. Erenpreisa**, Украина, Латвия).

В ходе закрытия конференции участники обменялись мнениями о докладах, своими мыслями и идеями по дальнейшему изучению нормальных и неопластических стволовых клеток.

Исследователи, работающие в этой области, могут детально ознакомиться с материалами форума (лекциями, тезисами докладчиков) в журнале *Experimental Oncology*, 2017, 39, № 3, с. 161-256.

В 2017 г. Елена Александровна Колесник стала лауреатом Всеукраинской премии «Женщина III тысячелетия» в номинации «Знаковая фигура». Обладатели этой премии становятся членами Международной общественной организации «Женщина III тысячелетия», основными задачами которой является достижение социального равенства в обществе, улучшение ситуации в области здравоохранения, поддержка театрального искусства, помощь талантливым детям-сиротам и поддержка одаренных детей по всей Украине.

Поздравляет Елену Александровну!

Коллектив редакции Медицинской газеты «Здоровье Украины»

Программа поддержки пациентов

Общественные организации и благотворительные фонды. Кто есть кто и для чего они существуют? Главной целью общественных организаций, как правило, является решение разных вопросов на уровне властей и защита прав и интересов граждан. Основная задача благотворительных фондов – целевая помощь гражданам «собрал – раздал».

Именно по этой причине в 2014 г., когда запускался масштабный проект «Программа поддержки пациентов», ООО «Центр «Равное право на жизнь» учредила «Благотворительный фонд «Буду жить», основная задача которого – целевая помощь пациентам.

Проект «Программа поддержки пациентов» успешно работает и развивается уже четвертый год. Главная цель проекта – снижение стоимости препаратов компании «Рош». При этом ключевым условием является то, что бесплатную упаковку инновационного препарата должен получить **пациент**. Программа разработана и утверждена ООО «Рош Украина» при поддержке БО «Благотворительный фонд «Буду жить». В Программе по состоянию на ноябрь 2017 г. участвуют 13 препаратов ООО «Рош Украина». Компания предоставляет в виде безвозмездной помощи свои препараты благотворительному фонду и постоянно контролирует правильность выполнения Программы. Согласно ее условиям, препараты должны быть доставлены определенной категории пациентов по совместно разработанной логистике: пациент направляет в фонд необходимый полный пакет документов в электронном виде, после получения которого администратор вносит пациента в Программу. Отдел доставки связывается с получателем благотворительной помощи для утверждения, даты, места и времени передачи препарата. Пациент лично получает благотворительную помощь в виде упаковки необходимого препарата, расписывается в Договоре и Акте получения и передает курьеру оригиналы платежных документов и ваучера.

Раз в квартал аудиторская компания «МК аудит» проводит в Фонде внутреннюю

«На сегодняшний день иммунотерапия представляет принципиально новые возможности в борьбе с онкологическими заболеваниями. Так и Тецентрик® открывает новые горизонты в лечении метастатического рака легких и рака мочевого пузыря. Эффективность, которую демонстрирует Тецентрик®, позволяет значительно улучшить результаты терапии. Я очень рад, что пациенты в Украине имеют доступ к инновационной и эффективной терапии».



Деян Нешич,
генеральный директор ООО «Рош Украина»

глубокую проверку. Это, безусловно, повышает уровень и прозрачность реализации Программы.

Последним вошедшим в Программу препаратом стал **Тецентрик®** – первый и единственный зарегистрированный в Украине PD-L1 ингибитор, который применяется в иммунотерапии рака.

О препарате Тецентрик® (атезолизумаб)

Тецентрик® – это моноклональное антитело, направленное на взаимодействие с белком

«Команда благотворительного фонда, понимая возложенную на нее ответственность, старается неукоснительно соблюдать правила, утвержденные ООО «Рош Украина». У нас прекрасные партнеры, без которых Программа вряд ли имела бы такой успех и эффективность. Могу сказать, что мы дышим в одном ритме. Работаем на одну цель – акционный препарат должен получить только пациент и только бесплатно. Мы верим, что Программа будет работать и развиваться до тех пор, пока она необходима пациентам».



Татьяна Леман,
директор ОО «Центр «Равное право на жизнь»

PD-L1 (лиганд-1 белка программируемой смерти), который экспрессируется на клетках опухоли и проникающих в опухоль иммунных клетках. PD-L1 взаимодействует с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток, что приводит к снижению их активности. Блокируя это взаимодействие, препарат Тецентрик® может активировать Т-лимфоциты, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать злокачественные клетки.

По материалам: <http://rakpobedim.com.ua>; www.roche.com

Современные подходы к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний

5-6 октября 2017 года в г. Киеве состоялась международная конференция «Современные подходы к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний». В мероприятии приняли участие ведущие украинские специалисты, а также гости из Франции, Италии, Великобритании, Польши и Дании. В ходе конференции обсуждались актуальные вопросы диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), хронических лимфолейкозов (ХЛЛ), а также других лимфопролиферативных заболеваний.



Открывая конференцию, директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник отметила, что в Украине с каждым годом растут заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований. На сегодняшний день зарегистрировано около 1 млн онкологических больных, из них более 40 000 – с лимфомой. Выживаемость этих пациентов во многом зависит от качества диагностики и лечения. Научно-исследовательское отделение химиотерапии гемобластозов НИР, руководителем которого является доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок, принимает участие в международных конференциях и старается максимально внедрять в практику все инновационные возможности терапии. «Ежегодное проведение конференции, посвященной диагностике и лечению лимфом, стало хорошей традицией», – резюмировала Е.А. Колесник.



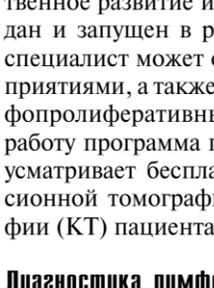
Во вступительном слове профессор Andrea Gallamini (Франция) отметил: «Очень важно делиться информацией о наилучших возможностях лечения с учетом доступных в настоящее время прогностических факторов. Мы не решим всех проблем при использовании современных методов лечения, но это дает возможность улучшить прогноз для пациентов».



Заведующая Научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов НИР, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок поприветствовала всех с открытием конференции, посвященной современным подходам к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Мероприятие было организовано совместными усилиями НИР, Ассоциации онкогематологов Украины и Всеукраинской общественной организации «Ассоциация помощи пациентам и инвалидам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями».

В лечении лимфопролиферативных заболеваний достигнуты большие успехи. В 2016 г. на базе НИР начали применять такой метод лечения, как аутологичная трансплантация стволовых клеток. Происходит существенное развитие и в информационном плане. Так, создан и запущен в работу портал, где любой желающий специалист может ознакомиться с предстоящими мероприятиями, а также новейшими аспектами лечения лимфопролиферативных заболеваний. Продолжает свою работу программа поддержки пациентов, которая предусматривает бесплатное проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / компьютерной томографии (КТ) пациентам с лимфомой.

Диагностика лимфопролиферативных заболеваний



Профессор Zbigniew Rudzki (Великобритания), говоря о пересмотренной классификации лимфом, отметил, что она усложнилась и ушла далеко вперед в практическом смысле. В классификации 2016 г. были уточнены диагностические критерии с учетом молекулярных параметров и представлен целый ряд диагностических антител. Докладчик также отметил, что врач-патолог может и не сталкиваться с многими новыми видами лимфом: с одной стороны, некоторые виды этих опухолей встречаются крайне редко, с другой – отдельные виды лимфопролиферативных заболеваний могут быть сложными в диагностике во многих лабораториях.

А. Gallamini в докладе «Лимфома Ходжкина: визуализация как альтернатива новым препаратам?» подчеркнул, что современная клиническая онкология добилась значительных успехов в терапии пациентов с этим заболеванием. Еще в 1975 г. Rozenberg и Kaplan внедрили концепцию комбинированного лечения с применением химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). Эта концепция, как показывает 40-летнее наблюдение, привела к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 69,7%. Несмотря на все достижения в лечении, выживаемость пациентов остается довольно низкой – 25% (G. Canellios, 2014), что в большинстве случаев связано с развитием вторичных новообразований (48%).

Для оценки риска необходимы прогностические инструменты, обладающие высокой точностью и специфичностью. Одним из них является ПЭТ, которая провозглашена в промежутках между курсами терапии и хорошо зарекомендовала себя даже при запущенных формах заболевания. В промежутках между курсами ПЭТ применяется для определения тактики терапии, что позволяет избежать необоснованного назначения ЛТ у ПЭТ-негативных пациентов.

Существуют прогностические маркеры для ЛХ на ранних стадиях: размер опухоли, поражение лимфатических узлов, четкость границ опухоли, функциональный статус пациента, возраст – все это предопределяет ответ опухоли на лечение. Общий метаболический объем опухоли, полученный с помощью ПЭТ на исходном уровне >147 м², служил сильным прогностическим фактором у пациентов до начала лечения при ЛХ с высокой опухолевой нагрузкой.

Открытым остается вопрос о целесообразности применения ЛТ у пациентов с ЛХ на ранних стадиях. Однако метаанализ 7 рандомизированных исследований, проведенный В. Von Trescow и соавт. в 2017 г., показал преимущество в ВБП на фоне химиолучевой терапии по сравнению с одной лишь ХТ у пациентов с ЛХ на ранних стадиях. С другой стороны, проведение ЛТ существенно не влияет на общую выживаемость.



Профессор Bogdan Malkowski (Польша) представил доклад под названием «ПЭТ/КТ: качественные или количественные показатели?». Как известно, наиболее информативным методом определения стадии и агрессивности заболевания является ПЭТ/КТ. В докладе подчеркивалась важная роль оценки результатов по 5-балльной шкале Deauville. Согласно шкале, 1 балл означает отсутствие накопления; 2 балла – накопление в очаге меньше, чем в средостении; 3 балла – накопление в очаге больше, чем в средостении, но меньше, чем в печени; 4 балла – накопление в очаге умеренно больше, чем в печени; 5 баллов – накопление в очаге значительно больше, чем в печени. Однако существует серьезный недостаток – доля погрешности при одной лишь визуальной оценке.

При накоплении радиофармпрепаратов рассматриваются различные количественные показатели, такие как концентрация, накопление и экскреция вещества. Многие производители в гонке за красотой изображения не всегда уделяют должное внимание улучшению его качества, тогда как следует искать баланс между этими параметрами.

Особое внимание в докладе было уделено понятию «количественный анализ данных ПЭТ», в частности, наиболее широко используемому параметру – стандартизованному показателю накопления (SUV) и его эффективности в рамках международных исследований. Он играет определенную роль при сочетании применения с прогностическими биомаркерами отдаленных результатов лечения, однако одним из существенных недостатков является длительность процедуры, а также необходимость в канализации артерии, что несет в себе определенные риски.

Докладчик отдельно остановился на понятиях стандартизованного накопления, метаболического объема и тотального гликолиза опухоли, а также их роли



в прогнозе течения заболевания. При проведении ПЭТ/КТ тотальный гликолиз опухоли позволяет отобрать пациентов, для которых ХТ будет наиболее эффективным методом лечения.

Лимфома Ходжкина



Первый доклад профессора Martin Hutchings (Дания) был посвящен первой линии терапии ЛХ. Стандартом лечения пациентов с ЛХ на ранних стадиях с низким риском рецидивирования в Европе является сочетанное применение 2 курсов ХТ в режиме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и ЛТ 20 Гр на пораженные участки. У пациентов с высоким риском рецидива оптимальной схемой считается ABVD 4 курса и ЛТ 30 Гр. Применение ПЭТ на ранних стадиях позволяет выявить пациентов, у которых ЛТ будет эффективна.

На поздних стадиях ПЭТ/КТ определяет необходимость в консолидации ЛТ. Массивное поражение не влияет на ВБП ПЭТ-негативных пациентов. В лечении пациентов с ЛХ следует искать баланс между эффективностью и токсичностью. Стандартом терапии ЛХ на поздних стадиях являются режимы ABVD и BEACOPP-esc (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в течение 6 циклов, при этом второй режим более эффективен, но в то же время более токсичен.

Терапию следует проводить как можно раньше, с учетом результатов ПЭТ-исследования, которое служит одним из важнейших факторов прогноза успешной терапии, а также позволяет определить ее тактику и оценить эффективность. Так, у ПЭТ-негативных пациентов блеомицин может быть отменен после 2 циклов ABVD. Многообещающей является интенсификация терапии с BEACOPP после 2 циклов ABVD у ПЭТ-позитивных пациентов. Консолидация ЛТ необходима только у ПЭТ-негативных пациентов после ХТ. Также докладчик отметил, что переход с блеомицина на брентуксимаб ведотин повышает эффективность терапии и приводит к статистически значимому увеличению медианы ВБП.

Следующий свой доклад профессор М. Hutchings посвятил второй и последующим линиям терапии при ЛХ, отметив, что наиболее эффективной стратегией является высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Предваряющая ее ПЭТ/КТ служит надежным предиктором исходов у пациентов с рецидивом ЛХ. Как отметил докладчик, консолидация брентуксимабом ведотином после высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток улучшает результаты терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования.

Хронический лимфолейкоз

Говоря о современных подходах к лечению пациентов с ХЛЛ, И.А. Крячок отметила, что за последние годы их выживаемость увеличилась, в основном за счет расширения терапевтических возможностей. Пациенты на ранней стадии без признаков заболевания не подлежат лечению, к ним применима выжидательная тактика. На протяжении многих лет кандидатами для проведения терапии являются пациенты с активным заболеванием или ХЛЛ поздних стадий. При ХЛЛ на ранней стадии при отсутствии делеции 17p или TP53-мутации у пациентов

до 65 лет рекомендована ХТ в режиме флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб (FCR) или бендамустин в комбинации с ритуксимабом (BR), у пациентов с плохим функциональным статусом – хлорамбуцил в комбинации с CD20-антителами.

Пациентам с активным ХЛЛ на ранней стадии или распространенным ХЛЛ с делецией 17p или TP53-мутацией рекомендованы ингибиторы BCR или анти-CD20-антитела.

При рецидиве заболевания дальнейшая тактика зависит от времени его развития. Если таковой развивается менее чем через 24-36 мес после начальной ХТ, применяют ингибиторы BCR или анти-CD20-антитела, а также леналидомид. У пациентов с более поздним рецидивом повторяют курс терапии первой линии, альтернативным вариантом являются ингибиторы BCR или комбинация BR.



Профессор кафедры гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Светлана Анатолиевна Гусева посвятила свой доклад инновационным подходам к лечению ХЛЛ. Она отметила, что ХЛЛ является самым распространенным видом лейкемии у взрослых пациентов. Частота

ХЛЛ в Европе составляет 4 случая на 100 000 населения в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет частота ХЛЛ превышает 30 на 100 000 населения (Annals of oncology, 2010).

Приблизительно у 40% пациентов со стадией А (гемоглобин >100 г/л, уровень тромбоцитов >100 × 10⁹/л, поражение ≤2 лимфатических областей) наблюдается медленно прогрессирующее течение ХЛЛ. У этой группы пациентов обоснованна выжидательная тактика до появления показаний к началу терапии (Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническими лимфолифферативными заболеваниями, 2014).

Показаниями к началу терапии В-клеточного ХЛЛ являются:

- потеря массы тела >10%;
- EGOC ≥2;
- субфебрильная лихорадка без признаков инфекции;
- ночная потливость без признаков инфекции;
- нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, которая также рефрактерна к терапии кортикостероидами;
- спленомегалия;
- нарастающая лимфаденопатия и т.д. (Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническими лимфолифферативными заболеваниями, 2014).

В большинстве случаев пациенты с ХЛЛ – это пожилые люди. Согласно международным рекомендациям, цели лечения зависят преимущественно от возраста, количества и тяжести сопутствующих заболеваний, а не от биологических характеристик опухолевых клеток.

При лечении пациентов с удовлетворительным соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии и, соответственно, увеличению продолжительности жизни. У пациентов пожилого возраста главное – достичь эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности.

Стандартом первой линии терапии молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR. При наличии противопоказаний к применению флударабина оптимальной терапией считается схема BR.

До недавнего времени в терапии пожилых пациентов с ХЛЛ нередко применялась монотерапия флударабином в 5-дневном режиме. В исследовании CLL5 было установлено, что применение в монотерапии хлорамбуцила более безопасно, чем флударабина. Добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу увеличивает медиану ВВП с 18 до 24 мес.

Обинутузумаб – первое гликоинженерное анти-CD20 моноклональное антитело II типа для лечения пациентов с В-клеточными лимфолифферативными заболеваниями. CLL11 – исследование III фазы, в ходе которого сравнивалась терапия обинутузумабом со стандартной терапией у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями, нуждавшихся в проведении терапии на фоне тяжелой коморбидной патологии (n=781). На первом этапе все участники были рандомизированы на три группы: первая получала обинутузумаб и хлорамбуцил, вторая – ритуксимаб и хлорамбуцил, а третья только хлорамбуцил.

На втором этапе происходило прямое сравнение обинутузумаба и хлорамбуцила с ритуксимабом и хлорамбуцилом. В исследование были включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: CIRS >6 и/или клиренс креатинина 30-69 мл/мин.

В 2015 г были опубликованы обновленные результаты данного исследования. Медиана ВВП у пациентов, получавших обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом, составила 28,7 мес, тогда как в группе ритуксимаба и хлорамбуцила – 15,7 мес (V. Goede et al., 2015). Кроме того, в группе пациентов, получающих обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом, отмечена более высокая частота общего ответа в сравнении с группой ритуксимаба и хлорамбуцила (78,4 и 65,1% соответственно), главным образом за счет почти трехкратного увеличения частоты полной ремиссии (20,7 и 7%) (V. Goede et al., 2014). Период до следующей линии терапии также был больше у пациентов, получавших обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом: 51,1 против 38,2 мес. Кроме того, у 17,2% этих больных была установлена полная ремиссия.

Таким образом, обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом более эффективен в сравнении с терапией ритуксимабом и хлорамбуцилом и монотерапией хлорамбуцилом. Данная комбинация приводит к увеличению общей выживаемости, снижает риск прогрессирования или смерти на 54%.

С.А. Гусева также поделилась опытом применения обинутузумаба на территории Украины. В последнее десятилетие благодаря анти-CD20 терапии достигнут существенный прогресс в лечении пациентов с ХЛЛ. Положительные результаты клинического исследования CLL11 послужили основанием для одобрения обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом в терапии больных ХЛЛ. В то же время при использовании обинутузумаба необходим более тщательный мониторинг состояния пациентов, особенно при первой инфузии в связи с более высокой вероятностью инфузионных реакций.

И.А. Крячок отметила, что благодаря гликозилированию Fc-фрагмента обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы.

Пациенты, у которых фолликулярная лимфома (ФЛ) прогрессирует во время или на протяжении 6 мес после лечения ритуксимабом или после комбинированной терапии на основе ритуксимаба, имеют плохой прогноз (C. Casulo et al., 2015).

Благодаря результатам исследования GADOLIN обинутузумаб был одобрен к применению у пациентов с ФЛ. В рандомизированном исследовании III фазы GADOLIN оценивалась эффективность обинутузумаба в комбинации с бендамустином и последующей монотерапией обинутузумабом в течение периода до 2 лет по сравнению с монотерапией бендамустином. В исследование были включены пациенты с ФЛ, у которых было установлено прогрессирование заболевания на фоне лечения ритуксимабом или на протяжении 6 мес после него. Первичной конечной точкой в исследовании была ВВП по оценке независимого наблюдательного комитета, дополнительные конечные точки включали в себя ВВП по оценке исследователя, частоту объективного ответа, наилучший ответ и общую выживаемость (Sehn et al., 2015; V. Cheson et al., 2010).

В ходе исследования было установлено, что комбинированная терапия с последующей поддерживающей терапией обинутузумабом на 52% снижает риск рецидива или смерти. Медиана ВВП при лечении на основе обинутузумаба более чем в 2 раза превысила соответствующий показатель при монотерапии бендамустином (29 против 14 мес).

Медиана длительности ответа в группе обинутузумаба не была достигнута через 22 мес (медиана времени наблюдения), а в группе монотерапии бендамустином составила 11,6 мес. Кроме того, наилучший общий ответ в группе обинутузумаба составил 80% (полный ответ – 16%) в сравнении с 77% в группе монотерапии бендамустином (полный ответ – 19%). Сходный профиль безопасности наблюдался в обеих группах, не было зарегистрировано новых побочных эффектов. Количество побочных эффектов, приводивших к отмене лечения во время фазы индукции, было ниже в группе, получавшей обинутузумаб (7,7 против 15,2%).

Таким образом, обинутузумаб в комбинации с бендамустином в лечении пациентов с ФЛ в случае рецидива является новой опцией, которая обеспечивает значительное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти. И.А. Крячок также сообщила, что, согласно рекомендациям NCCN (version 3.2017), комбинация обинутузумаба и бендамустина с последующей

поддерживающей терапией обинутузумабом включена в протоколы лечения пациентов с ФЛ.

Множественная миелома

Говоря о множественной миеломе, **И.А. Крячок** отметила, что 5-летняя выживаемость пациентов с этим заболеванием в Украине не превышает 40%, а значит, существует необходимость в более высоком уровне оказания медицинской помощи. Диагностика в целом соответствует мировым стандартам, но есть и ряд нерешенных проблем, таких как доступность диагностических процедур и лекарственных препаратов.

По мнению докладчика, пути решения заключаются в улучшении доступности через регистрацию препаратов на фармакологическом рынке и участие пациентов в клинических исследованиях. В то же время достигнуты и некоторые успехи. Так, на базе НИР проведено уже 7 аутотрансплантаций костного мозга, в том числе у пациентов с множественной миеломой; стало доступным и проведение FISH-исследования.



Выступление заведующей отделением онкогематологии с группой адъювантных методов лечения НИР, врача-гематолога высшей категории **Татьяны Викторовны Кадниковой** было посвящено стандартам терапии множественной миеломы. Ежегодно в Украине диагностируется 747 новых случаев множественной миеломы, распространенность при этом составляет 2,1 случая на 100 000 населения.

Современная терапия множественной миеломы представляет собой программное лечение и включает проведение индукции в ремиссию, консолидации и поддерживающей терапии, при рецидиве заболевания – проведение второй линии терапии. Во время диагностики в первую очередь решаются вопросы о наличии показаний к началу терапии и о том, является ли пациент кандидатом на высокодозную ХТ. На сегодняшний день оптимальными комбинациями первой линии терапии являются 3-компонентные схемы. Роль аутотрансплантации стволовых клеток периферической крови (АТСКПК) в эру новых препаратов все так же высока – эта процедура позволяет добиться лучших показателей полного ответа. У пациентов, которым была выполнена АТСКПК, ВВП при медиане 3 года составляет 66,1%, а без АТСКПК – 57% (M. Savo et al., 2016). Достижение полного ответа после трансплантации также влияет на показатель общей выживаемости (P. Karroog et al., 2013). Поэтому для пациентов, не достигших полного ответа после трансплантации, одним из возможных вариантов терапии является консолидирующий курс ХТ, но данная опция пока не включена в протоколы лечения. Поддерживающая терапия после АТСКПК в Украине предусматривает применение бортезомиба и талидомида.

Для лечения пациентов, не являющихся кандидатами на высокодозную ХТ с последующей АТСКПК, как правило, используется 3-компонентная ХТ (схемы бортезомиб + талидомид + дексаметазон; винкристин + доксорубин + дексаметазон; бортезомиб + мелфалан + преднизолон), а также схема мелфалан + преднизолон. Поддерживающая терапия включает бортезомиб и талидомид.

У пациентов с множественной миеломой выздоровление все еще не может быть достигнуто, однако применение современных химиопрепаратов позволяет существенно увеличить продолжительность жизни.

Докладчик акцентировала внимание на том, что следует различать биохимический и клинический рецидивы, поскольку одно лишь увеличение М-протеина не является показанием к началу новой линии терапии. Выбор терапии зависит от длительности ответа на предыдущее лечение.

Конференция отличалась высоким организационным уровнем, формат мероприятия подразумевал выступление зарубежных и украинских спикеров на английском языке. В рамках мероприятия также были представлены клинические случаи, демонстрирующие особенности диагностики и лечения лимфолифферативных заболеваний.

На конференции был рассмотрен ряд организационных вопросов, принято решение создать Центр по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний на базе НИР, продолжить работу по усовершенствованию методов диагностики и лечения лимфолифферативных заболеваний. Проведение очередной, 10-й конференции, посвященной этим проблемам, запланировано на октябрь 2018 г.

Подготовила **Екатерина Марушко**

ІМБРУВІКА – повернення до життя

84% зниження ризику прогресування або смерті.

97% пацієнтів, які отримували препарат ІМБРУВІКА в першій лінії терапії ХЛЛ, залишаються живими протягом 30 місяців.

100% загальна відповідь на лікування у пацієнтів, які отримали препарат ІМБРУВІКА в другій лінії терапії, в період спостереження 12 місяців.

6% пацієнтів припинили терапію препаратом ІМБРУВІКА з причини виникнення небажаних реакцій.



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®)

Склад: діюча речовина: ibrutinib; 1 капсула містить ibrutinibu 140 мг

Лікарська форма: Капсули.

Фармакотерапевтична група: Антиопластинні засоби, інгібітори протеїнази. Код АТХ L01XE

Показання: Імбрувіка застосовується для лікування манітоїнолітеної лімфоми у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповідей на попереднє лікування. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Імбрувіка застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування. Імбрувіка застосовується для лікування макроглобуліємі Вальденстрома у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, коли не можна проводити хіміо-монотерапію.

Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин. Одночасно застосування з лікарськими засобами, що містять естрадіол з естроном.

Спосіб застосування та дози: Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинні розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антиопластинних препаратів. Манітоїнолітеної лімфома: Рекомендована доза препарату імбрувіка для лікування МЛЛ – 560 мг (4 капсули) один раз на день. Хронічний лімфоцитарний лейкоз та макроглобуліємія Вальденстрома: Рекомендована доза препарату імбрувіка для лікування ХЛЛ та МБ – 420 мг (3 капсули) один раз на день. Лікування продовжують до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування.

Спосіб застосування: Препарат імбрувіка приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відривавши, не розламуючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули соковитими або покисленими напоями. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. Діти: Безпека та ефективність застосування препарату імбрувіка дітям (віком до 18 років) не встановлена. Дані немає. Побічні реакції: Профіль безпеки спирається на результати дослідження 355 пацієнтів, які отримували лікування препаратом імбрувіка у трьох клінічних дослідженнях II фази, двох рандомізованих дослідженнях.

III фази та у постмаркетинговий період. Пацієнти з МЛЛ отримували препарат імбрувіка у дозі 560 мг один раз на день, пацієнти з ХЛЛ або МБ – 420 мг один раз на день. Всі пацієнти продовжували лікування до прогресування захворювання або досягнення нетерпимості препарату. Найчастішими побічними реакціями (> 20%) були діарея, м'язово-скелетний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів.

кровотеча, поява крововиливів на шкірі, висипання та нудота. Найчастішими побічними реакціями 1 ступеня тяжкості (> 5%) були анемія, нейтропенія, пневмонія та тромбоцитопенія. Стосовно повного профілю безпеки див. повну інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності: 2 роки.

Категорія відпуску: За рецептом.

Поряд призначення слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/14220/01/01 від 03.03.2015 року терміном на 5 років. Також складово у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 03.03.2015 року зі змінами від 04.07.2017 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Славути, 30, Тел: (044) 490 84 84, факс: (044) 490 84 65.

1. Toebes A, et al. Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (RESONATE-2). Abstract and oral presentation presented at the 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 5-8 December 2015, Orlando, FL, USA. 2. d Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015; 3: Abstract #234. Updated Efficacy and Safety From the Phase 3 RESONATE-2 Study, Ibrutinib as First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia ASH 2016. 4. Dreyling M, et al. Ibrutinib versus lenalidomide in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international randomized, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10020):770-778.

Продукція, згадана в цьому документі, може не бути зареєстрованою у всіх країнах. Інформація щодо медичного застосування може відрізнятися в залежності від країни. Спеціалісти системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції щодо медичного застосування, затвердженої та діючої на території відповідної країни. Цей матеріал підготовлено за ініціативи ТОВ «Джонсон Дженсон Україна».

Обсуждая возможности лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом

5-6 октября текущего года в г. Киеве состоялась IX Научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний» под эгидой Национального института рака (НИР), Ассоциации онкогематологов Украины и Всеукраинской общественной организации «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфолифферативными заболеваниями». На конференции обсуждались многие актуальные вопросы, в том числе изменение стандартов лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и возможности имплементации современных методов лечения в украинских реалиях. Были внесены конкретные предложения, отразившиеся в резолюции. С просьбой прокомментировать ситуацию мы обратились к организаторам конференции. Об изменении стандартов лечения и попытке улучшить доступ украинским пациентам к современным методам диагностики и лечения нам рассказала заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов НИР, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Крячок.



И.А. Крячок

Ирина Анатольевна, ежегодная конференция, посвященная рассмотрению современных подходов к диагностике и лечению ХЛЛ, является важным событием в украинской онкогематологии. В чем отличие последней конференции, каковы ее результаты?

— Мы проводим эту конференцию ежегодно вот уже девятый год. Отличительной ее чертой является присутствие ведущих мировых экспертов в области изучения и лечения лимфолифферативных заболеваний — ученых, которые стоят у истоков исследования новых молекул и механизмов патогенеза, принимают непосредственное участие в создании и изменении международных стандартов. Она дает нам уникальную возможность получить информацию и ценнейшие комментарии от первоисточника, в живой дискуссии обсудить пути улучшения подходов к диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний в нашей стране. Конференция с мощным международным участием стала ценным инструментом обучения украинских специалистов, позволяя оперативно донести новую информацию — ведь изменения в онкогематологии происходят очень быстро. С каждым годом конференция развивается, привлекает к участию новых зарубежных гостей, происходят изменения в ее формате. В этом году основным рабочим языком конференции стал английский, что удостоилось высокой оценки со стороны зарубежных гостей и отражает наше движение к интеграции в мировое онкологическое сообщество. Сегодня мы уже начинаем работать на будущее — в следующем году состоится десятая, юбилейная конференция «Современные подходы к диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний», и мы ждем ее с нетерпением.

В рамках конференции вы посвятили свое выступление рассмотрению современных подходов к диагностике и лечению ХЛЛ. На чем бы вы хотели акцентировать внимание?

— Действительно, мы обсуждали прогресс в понимании природы хронического лимфолейкоза, говорили о раскрытии глубоких механизмов его патогенеза, результатах исследований, которые демонстрируют прогностическую значимость биологических маркеров. Следует отметить, что более глубокое понимание природы любого онкологического заболевания и механизмов его патогенеза приводит к созданию новых препаратов, которые прицельно воздействуют на определенные мишени, играющие ключевые роли в патогенезе. Первым ярким примером таргетного препарата при хроническом миелолейкозе стал иматиниб, который применяется при мутации гена *Bcr-Abl* (ингибирует соответствующую гибридную тирозинкиназу).

В лечении ХЛЛ в последние годы наблюдается колоссальный прогресс. Это связано с открытием целого ряда ранее неизвестных патогенетических механизмов и, соответственно, с разработкой новых препаратов, которые в настоящее время активно исследуются либо уже доказали свою эффективность. В течение одного лишь 2014 года к применению при ХЛЛ были одобрены сразу четыре принципиально новые молекулы, и это стало беспрецедентным явлением в онкогематологии. Речь идет о двух препаратах анти-CD-20 моноклональных антител новой генерации (обинтузумаб и офатумумаб) и двух препаратах из класса ингибиторов тирозинкиназ — ибрутиниб и иделалисиб.

Появление новых препаратов, в особенности ибрутиниба, привело к изменению стандартов лечения ХЛЛ. Ибрутиниб

является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона — важной сигнальной молекулы в путях метаболизма, связанных с активностью антигенных рецепторов В-клеток (BCR) и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований, в том числе ХЛЛ.

Как отличаются подходы к ведению больных ХЛЛ в зависимости от группы риска?

— Тактика лечения больных ХЛЛ зависит от распространенности опухолевого процесса, возраста пациента, наличия симптомов активности патологического процесса, наличия и тяжести сопутствующей патологии, биологических характеристик опухоли. Выбор подхода к лечению пациента с ХЛЛ начинается с определения группы риска. Помимо индивидуальных различий между пациентами, само по себе это заболевание неоднородно не только в клиническом отношении — имеются существенные биологические и молекулярно-генетические различия между популяциями лейкозных клеток у разных больных. При наличии же у пациента с ХЛЛ нарушений делеции хромосомы 17p, а также мутации гена *TP53* заболевание развивается агрессивно и трудно поддается лечению. Даже на ранних клинико-гематологических стадиях болезни сочетание этих признаков предсказывает сравнительно невысокую эффективность терапии. Таким образом, при оценке группы риска необходимо учитывать возраст пациента, его общее состояние — функциональный статус по шкале Карновского или ECOG, наличие факторов высокого риска, в первую очередь неблагоприятных аномалий кариотипа. В зависимости от этого мы выделяем несколько групп риска. К первой группе относятся молодые пациенты с хорошим общим состоянием и без факторов повышенного риска. Вторую группу составляют пациенты молодого возраста с наличием генетических факторов риска, третью — пациенты пожилого возраста или молодые с отягощенным соматическим статусом без неблагоприятных генетических факторов. И наконец, четвертая группа состоит из наиболее сложной категории больных с плохим функциональным статусом и наличием факторов высокого риска. Все эти положения отражены в рекомендациях Европейского общества клинических онкологов (ESMO), Национальной онкологической сети США (NCCN), а также в достаточно большом количестве национальных клинических руководств. В каждой стране разрабатываются свои подходы к лечению, они немного различаются в зависимости от локальных условий, однако везде рекомендуется планировать дальнейшее лечение исходя из группы риска, к которой относится пациент.

Пациентам с делецией 17 хромосомы уже в первой линии терапии рекомендуется назначение таргетных препаратов, в частности ибрутиниба, другим категориям пациентов включение таргетных препаратов показано во второй линии терапии. Немецкая кооперативная группа рекомендует для пациентов из группы высокого риска более интенсивное лечение, которое должно начинаться с момента постановки диагноза. Ибрутиниб применяется для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, ранее получавших по крайней мере одну линию терапии. Помимо этого, ибрутиниб может использоваться в качестве первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ с делецией хромосомы 17p или мутацией гена *TP53* при наличии противопоказаний к химиотерапии. Ряд исследований

показал, что ибрутиниб проявляет высокую эффективность у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ХЛЛ, в том числе из группы высокого риска.

Следует констатировать, что стандарты в лечении ХЛЛ в последние годы кардинально изменились. Внедрение новых таргетных препаратов существенно повлияло на результаты лечения. Фактор крайне неблагоприятного прогноза при ХЛЛ — делеция 17p — обнаруживается примерно у 10% всех пациентов. Такие больные практически не отвечают на стандартную терапию первой линии; внедрение в клиническую практику ибрутиниба дает им шансы на достижение длительной ремиссии. Кроме того, те 40% пациентов, у которых делеция 17 хромосомы происходит при рецидиве заболевания, получили шанс на достижение длительной глубокой ремиссии.

Как представленные результаты могут повлиять на ситуацию с лечением ХЛЛ в Украине?

— Целью конференции является не только обмен новыми данными и результатами исследований, опубликованных в течение последнего года, и ознакомление аудитории с новыми стандартами диагностики и лечения, но и активное обсуждение возможностей имплементации новых методов в практику врача в Украине. Это одна из главных задач конференции — получить новые знания, а также подумать о том, как они могут быть внедрены в реальную клиническую практику в нашей стране, в украинских реалиях. Все самые важные аспекты были внесены в резолюцию, и мы надеемся, что все отраженные в ней положения и решения могут быть реализованы на практике.

В связи с результатами, полученными в ходе большого количества международных рандомизированных клинических исследований, на конференции активно обсуждались новые подходы к лечению ХЛЛ. Эта дискуссия вылилась в предложение Министерству здравоохранения (МЗ) Украины утвердить специальную целевую программу для больных ХЛЛ, что позволит обеспечить их высокоэффективным лечением препаратом ибрутиниб, а также (для определенной подгруппы пациентов) брентуксимабом ведотином. Это предложение было внесено в резолюцию.

Кроме того, активно обсуждалось создание на базе НИР специализированного Центра диагностики и лечения лимфолифферативных заболеваний, острая потребность в котором ощущается уже много лет. Важнейшие функции этого центра будут заключаться в оказании методической поддержки всем регионам Украины и проведении всего спектра диагностических исследований, с тем чтобы пациент в пределах одного учреждения мог быть полностью обследован с использованием молекулярно-генетических, цитогенетических, фенотипических методов. В настоящее время ситуация с диагностикой остается сложной: для ее проведения требуются дорогостоящее оборудование и препараты, которыми в большинстве своем не располагают гематологические отделения или центры в нашей стране. Пациенты вынуждены проходить разные диагностические процедуры в разных учреждениях разного административного подчинения, эти исследования не всегда могут быть проведены оперативно. Таким образом, существует целый ряд препятствий на пути к быстрой и эффективной диагностике. Объединение всех необходимых методов исследования в одном центре позволит в короткие сроки поставить диагноз и определить оптимальную тактику лечения. С другой стороны, в последние годы появилось множество новых дорогостоящих таргетных препаратов, которые демонстрируют свою эффективность, в связи с чем меняются и стандарты терапии. Далеко не каждый врач в Украине оперативно получает доступ к точным алгоритмам назначения тех или иных препаратов и построения оптимальных схем лечения. Информация о том, кому, когда и с какой ожидаемой эффективностью может быть назначен тот или иной препарат и какой план лечения может быть предложен конкретному больному, очень важна, и обеспечение ее доступности требует определенных усилий. Планируется, что новый специализированный центр будет активно сотрудничать с МЗ Украины и в помощь врачам будут разрабатываться методические документы по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний.

Подготовила Катерина Котенко

Резолюція IX Науково-практичної конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфолифферативних захворювань» (5-6 жовтня 2017 р., м. Київ)

1. Створити центр із діагностики та лікування лімфолифферативних захворювань на базі Національного інституту раку.
2. Створити референтні лабораторії на базі Національного інституту раку.
3. Продовжити роботу з удосконалення діагностики та лікування пацієнтів з лімфолифферативними захворюваннями.
4. Обласним онкологічним диспансерам при обстеженні первинних хворих із неходжкінськими лімфомами забезпечити виконання обов'язкового обсягу діагностичних процедур відповідно до світових стандартів.
5. Обласним онкологічним диспансерам необхідно впровадити схеми поліхіміотерапії для пацієнтів з лімфолифферативними захворюваннями відповідно до світових стандартів.
6. Національному інституту раку всіляко сприяти та забезпечувати виконання стандартів щодо обстеження та лікування пацієнтів з лімфолифферативними захворюваннями.
7. Товариству онкогематологів України провести просвітницькі заходи щодо діагностики та лікування лімфолифферативних захворювань.
8. Запланувати проведення X конференції з проблем діагностики та лікування злоякісних лімфом з міжнародною участю на жовтень 2018 р.

Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований

3 ноября в г. Виннице в рамках межобластного съезда онкологов состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Гормонотерапия рака молочной железы – метод выбора или альтернатива». Конференция была посвящена актуальным вопросам хирургического и медикаментозного лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО), а также гормонотерапии рака молочной железы (РМЖ).



Хирург-онколог, старший научный сотрудник Национального института рака (НИР), кандидат медицинских наук Николай Геннадиевич Зубарев, говоря о роли хирургического лечения нейроэндокринных опухолей

(НЭО) желудка и тонкого кишечника, отметил, что за последние 10 лет заболеваемость НЭО возросла. Такая картина, по мнению многих ученых, обусловлена улучшением диагностики этой патологии. По данным Национального онкологического регистра Украины, ежегодно выявляется примерно 150-160 пациентов с НЭО различных локализаций. В НИР за период 1987-2017 гг. было прооперировано 47 больных с НЭО желудка, медиана общей выживаемости которых составила 113 мес.

Н.Г. Зубарев подчеркнул, что хирургическое лечение – это единственный метод, который позволяет вылечить пациента с НЭО. Отсутствие признаков опухоли в месте резекции (R0) и отдаленных метастазов гарантирует 100% излечение. Важным аспектом является адекватный объем лимфодиссекции, а также удаление всех видимых первичных опухолей. При тщательном отборе пациентов возможно хирургическое лечение рецидивирующей НЭО, метастазов, первично нерезектабельной опухоли, которая регрессировала на фоне терапии.

При метастатической форме большую роль играют циторедуктивные операции, поскольку они позволяют предотвратить такие осложнения НЭО, как кровотечение или непроходимость. При метастатическом поражении печени возможно удаление метастазов в пределах здоровой паренхимы, в редких случаях допускаются большие объемы резекции (сегмента или доли). Стоит отметить, что перед проведением хирургического лечения пациентов с функционирующими НЭО с целью профилактики карциноидного криза следует парентерально вводить октреотид за сутки до операции и после ее проведения.

Подход к хирургическому лечению НЭО в первую очередь зависит от степени градации и дифференциации опухоли, а в меньшей степени от стадии согласно классификации TNM. Согласно классификации, НЭО желудка делятся на 3 типа и стандарты их лечения заключаются в следующем. При НЭО желудка I типа пациенты подлежат наблюдению, если опухоль <1 см высокой степени дифференциации с низкой степенью пролиферации. Эндоскопическое удаление проводится, если размер опухоли <20 мм и она не распространяется за пределы подслизистой оболочки. При размере опухоли >20 мм или мультифокальном росте с распространением на мышечную оболочку или наличии метастазов в лимфатических узлах выполняется полноценная резекция с лимфодиссекцией. При НЭО желудка II типа проводится резекция желудка, а в случае НЭО желудка III типа – гастрэктомия в комбинации с химиотерапией (ХТ).

При НЭО двенадцатиперстной кишки (ДПК) степень градации тоже имеет значение, но решающей является функциональность опухоли. При локальных нефункционирующих НЭО размером <20 мм проводится эндоскопическая или открытая резекция. В случае нефункционирующих НЭО со степенью дифференцировки G1 и G2 и высоким метастатическим потенциалом показана парциальная или расширенная

резекция. Пациентам с НЭО большого дуоденального сосочка (ампула ДПК) G1 размером 10-20 мм проводится эндоскопическая резекция и при необходимости лимфодиссекция. Если опухоль с низкой степенью градации прорастает в мышечный слой или серозную оболочку, сохранить целостность ДПК, не нарушив кровоснабжения, сложно, что оправдывает применение панкреатодуоденальной резекции.

Так, на I, II и даже III стадии НЭО тонкой кишки можно добиться излечения путем проведения резекции. Удовлетворительных отдаленных результатов можно достичь даже на IV стадии заболевания при наличии метастазов печени заболевания, если удается провести радикальную резекцию первичной опухоли, диссекцию лимфатических узлов вдоль верхней мезентеральной вены в комбинации с удалением метастазов. Паллиативная резекция позволяет избежать локальных осложнений (непроходимость, кровотечение) и улучшить прогноз пациента. Лапароскопические операции могут проводиться при всех видах НЭО, за исключением опухолей, локализованных в тонкой кишке вследствие мультифокального роста. Основным преимуществом таких вмешательств является меньшее количество осложнений.



Говоря о медикаментозной терапии пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева

отметила, что НЭО занимают 2-е место по частоте встречаемости среди всех опухолей ЖКТ и на момент постановки диагноза чаще всего представляют собой распространенный процесс. При постановке диагноза применяется комплексный подход, учитываются данные анамнеза, синдромы НЭО, биохимические маркеры (хромагринин А, синаптофизин), а также данные инструментальных методов исследования. Визуализация НЭО может производиться с использованием сцинтиграфии к рецепторам соматостатина, при этом чувствительность метода составляет 84%.

Лечение таких пациентов должно осуществляться в рамках мультидисциплинарной команды и включает использование хирургических методов лечения и медикаментозное воздействие на опухолевый процесс. У пациентов с НЭО без метастазов (30-40%) основным методом лечения является хирургический, пациенты с метастазами (60-70%) подлежат хирургической циторедукции, также проводится биотерапия при степени злокачественности G1, а при наличии симптомов гормональной активности и при G2, G3 применяются локальные методы воздействия, химио- и радионуклидная терапия.

При низкодифференцированных НЭО ХТ эффективна и включена в стандарты первой линии терапии. Высокодифференцированные НЭО слабо отвечают на ХТ, что объясняется высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости и низкой митотической активностью. При НЭО используется широкий спектр химиопрепаратов, схемы на основе препаратов платины являются стандартом лечения при генерализованных низкодифференцированных НЭО. Медиана выживаемости в этом случае составляет 15-19 мес.

Для НЭО характерна высокая экспрессия рецепторов соматостатина, которые являются мишенью в лечении НЭО с использованием синтетических аналогов соматостатина (АСС). Ингибирование клеточного цикла, модуляция иммунитета и индукция апоптоза являются ключевыми эффектами воздействия АСС, что в конечном итоге приводит к уменьшению пролиферации опухолевых клеток.

Так, первым исследованием, показавшим преимущество АСС, было исследование PROMID, в ходе которого обнаружилось, что октреотид ЛАР у пациентов без карциноидного синдрома увеличивает время до прогрессирования на 8,4 мес, при этом риск прогрессирования снижается на 66%. Наиболее благоприятный прогноз был у пациентов с поражением печени <10% и удаленной первичной опухолью. В то же время препарат эффективен независимо от функционального статуса опухоли.

Важную роль аналогов соматостатина в алгоритме лечения гастроэнтеропанкреатических НЭО подтвердили результаты исследования CLARINET. Так, было установлено, что ланреотид (Соматулин Аутожел) при сравнении с плацебо, у пациентов с метастатическими нефункционирующими хорошо/умеренно дифференцированными НЭО значительно улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП). На момент анализа в группе ланреотида медиана ВБП не была достигнута, а группе плацебо составила 18 мес. Также было отмечено 53%-е снижение риска прогрессирования опухоли и смерти на фоне терапии ланреотидом. У пациентов с опухолями G1 и G2 при поражении ими печени и прогрессировании заболевания ланреотид оказывал антипролиферативное действие. Еще один препарат из этой группы – пасиреотид – в настоящее время проходит клинические исследования.

Показанием для назначения аналогов соматостатина являются распространенные формы НЭО происхождения из средней кишки. При метастазах низкодифференцированных опухолей аналоги соматостатина показаны только в случае наличия карциноидного синдрома. Широкое клиническое применение в Украине имеет терапия ланреотидом и октреотидом.

Биотерапия интерфероном ингибирует ангиогенез, стимулирует экспрессию соматостатиновых рецепторов, активизирует Т-клеточный иммунитет, наиболее эффективна она при высокодифференцированных формах НЭО. Противопролиферативный эффект сопоставим с аналогами соматостатина, симптоматический реализуется несколько позже.

Таргетная терапия эверолимусом (ингибитор mTOR) применяется в клинической практике для лечения метастатических высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы (ПЖ) на основании результатов исследования RADIANT-3. Ингибитор тирозинкиназы сунитиниб также одобрен в качестве антипролиферативной терапии хорошо дифференцированных НЭО ПЖ.

В лечении пациентов с метастатическими НЭО, которые не подлежат хирургической резекции и прогрессируют на фоне медикаментозной терапии, может быть использована пептидорецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ). Радиоактивный октреотид, связываясь с рецепторами соматостатина, внедряется в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект. Обязательным условием назначения ПРРТ является положительный рецепторный статус опухоли по данным сцинтиграфии с меченым октреотидом.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с НЭО зависит от использования современных методов терапии, а основные цели лечения включают удаление первичной опухоли, торможение опухолевого процесса и подавление гормональной секреции.



Ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юлианна Александровна Тимовская выступила с докладом «Эскалация показаний к овариальной

супрессии у больных РМЖ в пременопаузальном возрасте». В этом возрасте находятся около 30% пациенток с РМЖ. Следует отметить, что, невзирая на то что у этих пациенток прогноз изначально хуже, чем у больных менопаузального возраста, есть отдельные факторы, которые ассоциируются с улучшением у них показателей выживаемости. Одним из таких факторов является аменорея, возникающая на фоне проведения курсов ХТ по поводу РМЖ. Прогностическое значение аменореи было отмечено еще в 1990-х гг. На данный момент не только проводят ассоциацию между улучшением отдаленных показателей лечения и аменореей после ПХТ, но и включили медикаментозную овариальную супрессию в стандарты лечения пациенток с эстрогенпозитивным (ER+) РМЖ из группы среднего и высокого риска развития рецидива. Особое значение это приобрело у пациенток молодого возраста с ER+ РМЖ и метастазами в ≥4 лимфатических узлах. Таким пациентам, согласно рекомендациям Сент-Галленского консенсуса, рекомендовано назначать ингибиторы ароматазы в комбинации с аналогом ГнРГ для адъювантной эндокринотерапии РМЖ. Также эскалация длительности приема препаратов для эндокринотерапии до 10 лет демонстрирует лучшие отдаленные результаты и захватывает 2-й пик прогрессирования заболевания (6-7-й год) с момента постановки диагноза.

Согласно результатам исследования ATLAS, в котором оценивалось преимущество 10-летнего приема тамоксифена над 5-летним, длительность терапии тамоксифеном была прямо пропорциональна эффективности – риск рецидива РМЖ снизился на 12%, однако у больных старше 60 лет риск смерти от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы возрастал на 20%. Также следует отметить, что увеличение длительности приема тамоксифена ассоциировалось с возрастанием риска развития рака эндометрия на 1,5%. Это объясняется механизмом действия селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, к которым относится тамоксифен. Препараты этой группы обладают свойствами антагониста к ER ткани молочной железы и агониста к ER эндометрия. Таким образом, при блокировании одних рецепторов происходит стимуляция других и, соответственно, активируются пролиферативные процессы, которые приводят к гиперплазии.

Для лечения тамоксифен-ассоциированных гиперплазий эндометрия у менструирующих больных, получающих тамоксифен, независимо от группы риска развития рецидива целесообразно использовать аналоги ГнРГ на протяжении не менее 2 лет. Возможны также хирургические опции, а именно гистероскопическая абляция эндометрия или гистерэктомия. Следует отметить, что использование аналогов ГнРГ дает возможность сохранить репродуктивную функцию у пациенток этой группы, в то же время применение даже органосберегающих хирургических манипуляций приводит



Международный день борьбы с нейроэндокринными опухолями

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа редких медленно прогрессирующих опухолей, образующихся из нейроэндокринных клеток и вырабатывающих биогенные амины. НЭО способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры, синтезировать, запасать и секретировать либо не секретировать биологически активные вещества. По данным экспертных групп, в среднем в Украине ежегодно регистрируется 3 случая НЭО на 100 000 населения. На момент постановки диагноза у 50% пациентов диагностируется распространенная форма, из них у 27% уже есть отдаленные метастазы. 10 ноября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция, посвященная Международному дню борьбы с НЭО, организованная Ассоциацией онкологов Киева и Киевской области. Специалисты рассмотрели новейшие подходы к диагностике НЭО, проблемные вопросы медикаментозного и хирургического лечения, пути оптимизации ведения пациентов с НЭО.



Хирург-онколог Киевского городского клинического онкологического центра (КГКОЦ), доктор медицинских наук Дмитрий Сергеевич Осинский напомнил, что НЭО – это группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, способных продуцировать регуляторные пептиды и амины, которые вызывают типичные гормональные синдромы. По данным за 2004 г., заболеваемость составляет 5,25 на 100 000 населения. Наиболее часто встречаются бронхопульмональные (25%) и НЭО ЖКТ (>60%). В настоящее время НЭО классифицируют по локализации, степени дифференцировки, функциональности, биологическим особенностям и злокачественному потенциалу.

Для определения степени злокачественности необходимо провести гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением пролиферативного индекса Ki-67. Индекс Ki-67 также является предиктивным показателем: опухоль с высоким индексом с большей вероятностью ответит на ХТ, а с низким – на гормонотерапию.

Для определения степени злокачественности необходимо провести гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением пролиферативного индекса Ki-67. Индекс Ki-67 также является предиктивным показателем: опухоль с высоким индексом с большей вероятностью ответит на ХТ, а с низким – на гормонотерапию.

Специфическим проявлением функционирующих опухолей является карциноидный синдром, который чаще развивается у пациентов с метастазами в печени. Типичный карциноидный синдром обусловлен выбросом серотонина, тахикитинов, калликрина, простагландинов. Вероятность метастазирования зависит от размера опухоли: 15% при размере опухоли <1 см, 95% – при ≥2 см.

Диагностика НЭО включает проведение гистологического исследования, ИГХ с определением индекса Ki-67, выявление специфических маркеров (серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, хромогранина А (ХгА), гастрина), а также инструментальные методы исследования.

ХгА – белок, выделяемый вместе с катехоламинами во время эндочитоза из симпатических нервных терминалей и хромаффинных клеток. Это ранний маркер карциноидных опухолей (чувствительность 89%), который позволяет получить информацию о прогнозе и осуществить мониторинг терапевтического ответа. Необходимо учитывать, что другие состояния могут вызывать увеличение содержания ХгА и приводить к ложноположительным результатам.

Топическая диагностика включает проведение УЗИ, КТ, МРТ, скинтиграфии с аналогами соматостатина, мечеными индием-111, и ангиографии.

Хирургическое вмешательство остается основным методом, который позволяет добиться полного излечения. Показания к операции, однако, нередко ограничиваются нерезектабельностью опухоли из-за ее значительных размеров, вовлечения жизненно важных органов или множественных метастазов.

Хирургическое вмешательство остается основным методом, который позволяет добиться полного излечения. Показания к операции, однако, нередко ограничиваются нерезектабельностью опухоли из-за ее значительных размеров, вовлечения жизненно важных органов или множественных метастазов.

Хирургическое вмешательство остается основным методом, который позволяет добиться полного излечения. Показания к операции, однако, нередко ограничиваются нерезектабельностью опухоли из-за ее значительных размеров, вовлечения жизненно важных органов или множественных метастазов.

Целью медикаментозного лечения НЭО является подавление гормональной секреции функционирующих активных опухолей, улучшение качества жизни, подавление роста опухоли и профилактика осложнений. Ранее считалось, что медикаментозное лечение с использованием синтетических АСС позволяет воздействовать на клинические проявления НЭО и карциноидного синдрома и в 30-50% стабилизировать рост новообразований. Однако в исследовании CLARINET было установлено, что именно ланреотид (Соматулин Аутожел) обладает противоопухолевой активностью и продлевает ВБП при лечении пациентов с метастатическими нефункционирующими хорошо/умеренно дифференцируемыми НЭО. В исследовании III фазы CLARINET проводилось сравнение ланреотида (1200 мг) с плацебо по ВБП при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО, пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали ланреотид либо плацебо каждые 28 дней. Результаты исследования показали

снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 53% на фоне терапии ланреотидом (M. Caplin et al., 2014). Таким образом, ланреотид обеспечивает эффективный контроль над симптомами, стабилизирует прогрессирование опухоли, улучшает качество жизни пациентов, а также эффективен у пациентов с непереносимостью октреотида. В клинических рекомендациях ESMO в 2012 г. синтетические АСС были включены в алгоритм лечения и на сегодняшний день применяются у таких пациентов наряду с ХТ.

Докладчик также отметил, что успех лечения пациентов с НЭО в первую очередь зависит от мультидисциплинарного подхода к выбору терапевтической тактики. Так, в постановке диагноза, а также выборе тактики лечения должны участвовать онколог, хирург, патоморфолог, врач лучевой диагностики, эндокринолог, врач ядерной медицины, гастроэнтеролог.



Профессор кафедры онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Богдан Викторович Сорокин посвятил свой доклад историческим аспектам изучения НЭО, а также специфичным для НЭО синдромам.

Он напомнил, что еще в 1831 г. Рене Ланнек впервые описал карциноидную

Продолжение на стр. 36.

ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожел
120 мг имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с метастатическим или метастазирующим типом заболевания¹

Соматулин Аутожел 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания²

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ¹
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

Информация о лекарственных средствах для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональных целях доступна по адресу: Соматулин Аутожел 120 мг. Регистрационное удостоверение № ДУ/15422/01/01. Состав: действующее вещество – ланреотид; 1 пролонгированная инъекционная форма (инъекция в виде инфузионного раствора) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненной шприце. Для глубокого подкожного введения. Фармакофармакологическая группа. Гормоны, замедляющие рост. Код АТС: H01C B03. Клинические характеристики. Показания: Лечение соматостатином (или повышением уровня циркулирующего гормона роста (GH) и искусственного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказана оперативная вмешательство и/или радиотерапия. Лечение симптоматических признаков, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NEO) 1-й степени дифференцировки и подмножества опухоли 2-й степени дифференцировки (метад. Ki-67 до 10%) с локальной локализацией в стадии выжидательного наблюдения и/или неоперабельной первичной локализации, при массивном локальном или метастатическом распространении. Противопоказания: Тяжелая сердечная недостаточность или сердечная патология, и после в прошлом или планируемая терапия. Противопоказания: ЛЭСН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Место нахождения: Рязань, ул. Плеханова, 36. Контактный телефон: +7 (493) 252-0000. E-mail: info@ipsen.ua. Большие детали информации о препарате Соматулин Аутожел 120 мг приведены в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсиен-Фарма»
Украина, 01004 г. Киев, ул. Плеханова, 36
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua
SCM-UA-000008

IPSEN

1. Соматулин Аутожел 120 мг, инструкция и информация по препарату. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г. (актуально). Внесена в реестр МЗ Украины №514 от 21.09.2015 г.

2. Caplin M et al., NEJM 2014; 371(3): 224-233.

*значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическим или метастазирующим типом нейроэндокринных опухолей.

Соматулин Аутожел 120 мг, инструкция и информация по препарату.

Соматулин Аутожел 120 мг, инструкция и информация по препарату.

Международный день борьбы с нейроэндокринными опухолями

Продолжение. Начало на стр. 35.

опухоль бронхов, а в 1867 г. Теодор Лангханс дал первое описание подслизистой опухоли тонкой кишки, богатой фиброзной стромой, у 50-летней женщины, умершей от туберкулеза. Энтрохромоаффинные клетки диффузной эндокринной системы, которые представлены в ЖКТ в стенке кишечника, были открыты Николаем Кульчицким. В 1907 г. проф. Шигмунд Обердорфер ввел термин «карциноид» т.е. похожий на рак, описав множественные опухоли тонкого кишечника. Только в 1968 г. английский патолог и физиолог Энтони Пирс установил универсальный характер синтеза гормонов этими клетками, ввел понятие диффузной эндокринной системы, которая представлена в основном в бронхах и ЖКТ, и описал ее функциональные особенности (мощная паракринная функция, связанная с нервной системой, выделение паракринных гормонов и медиаторов нервной системы). Пирс ввел классический термин «APUD-система», а происходящие из нее опухоли назвал апудомами.

Открытие карциноидного синдрома относится к 1931 г., когда датский патолог A.J. Scholt связал находку при вскрытии — опухоль подвздошной кишки 1 см в диаметре — с наличием симптомокомплекса, включающего кашель, цианоз, телеангиэктазии, отеки нижних конечностей, стеноз бронхов, порок сердца и пневмонию. В 1957 г. Pernow и Waldenstrom определили связь между развитием карциноидного синдрома и высоким уровнем серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Карциноидный синдром характерен для функционирующих карциноидов (30%) и чаще развивается у пациентов с метастазами в печени — в 90% случаев. Как известно, основные симптомы включают приливы, диарею, симптомы кардиальной ишемии и правожелудочковой недостаточности (O. Rorstad, 2005).

Инсулинома — наиболее распространенная опухоль из группы НЭО поджелудочной железы (ПЖ), встречается 1 на 100000 населения, локализуется в головке ПЖ. Гипогликемический синдром обусловлен гиперсекрецией инсулина и протоинсулина. Диагностика данной патологии основана на клинике триады Уиппла: развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки; снижение концентрации сахара крови ниже 2,2 ммоль/л; быстрое купирование приступа гипогликемии пероральным приемом сахара или внутривенным введением глюкозы. W.J. Mayo в 1927 г. впервые выполнил операцию по удалению инсулиномы.

Синдром Золлингера — Эллисона развивается вследствие гиперпродукции гастрина при гастриномах. Это вторая по частоте встречаемости НЭО ПЖ. В 80% случаев такие опухоли локализируются в ДПК, в 15% — в головке ПЖ. У 93% больных наблюдается клиника язвенных поражений желудка и ДПК, в трети случаев язвы носят множественный характер и резистентны к противоязвенной терапии. Следует проводить эндоскопию с ультразвуковым исследованием, поскольку опухоль находится на границе мышечного и слизистого слоев.

Випома (синдром Вернера — Моррисона) характеризуется гиперсекрецией vasoактивного интестинального полипептида. Встречается достаточно редко, в 70% случаев локализуется в ПЖ, в 10-20% — в надпочечниках, нервных ганглиях, тонкой кишке. Главным симптомом випомы является выраженная диарея, резистентная к лечению, вследствие которой быстро наступают обезвоживание, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия, гипохлоридрия и гипогликемия), судороги, тетанус, кардиальные изменения и смерть.

Глюкагонома в 80% случаев локализуется в хвосте, в 22% — в головке, в 14% — в теле ПЖ. При этой опухоли уровень глюкагона в 10 раз превышает норму, клинические симптомы включают некротическую мигрирующую эритему, ангулярный хейлит, гингивит, умеренный сахарный диабет, диарею разной степени выраженности, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и потерю массы тела.



Главный врач патоморфологической лаборатории CSD Health Care Алексей Александрович Селезнев посвятил свой доклад морфологической диагностике НЭО, отметив значительный прогресс в точности постановки диагноза НЭО в последние годы благодаря широкому применению ИГХ.

Согласно современным классификациям, НЭО делятся на высокодифференцированные НЭО 1 и 2 степени злокачественности (синонимом НЭО G1 является типичный карциноид, синонимом НЭО G2 — атипичный карциноид) и нейроэндокринные карциномы (G3), которые по морфологии разделяют на мелко- и крупноклеточные. НЭО имеют классическую морфологию, отличную от аденокарцином, и характерные изменения в ядрах — хроматин в виде крупных гиперхромных глыбок. Атипичный карциноид может содержать очаги некроза. Клетки мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы легко травмируются при взятии биопсии, приобретая вытянутую форму и неоптимальную морфологию, что затрудняет диагностику. Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы трудно диагностируются в связи со схожестью со многими недифференцированными опухолями.

Таким образом, ИГХ служит основным методом подтверждения нейроэндокринного дифференцирования клеток опухоли. Экспрессия цитокератина подтверждает эпителиальную природу опухоли, а нейроэндокринное дифференцирование определяется по экспрессии нейроэндокринных маркеров: ХгА, синаптофизина, CD56, CD57. Индекс пролиферативной активности Ki-67 является обязательным для правильного определения степени дифференцировки опухоли. Выявить источник метастатических опухолей возможно путем окрашивания органоспецифических маркеров.

На сегодняшний день существует проблема гипердиагностики НЭО, которая может быть связана с тем, что нейроэндокринные маркеры экспрессируются не только в НЭО, но и в обычных аденокарциномах. Вторая проблема — это технологические ошибки при выполнении ИГХ-исследований, поскольку многие лаборатории используют антитела к нейроэндокринным маркерам, которые имеют низкую чувствительность или низкую специфичность. Участие лабораторий в системах внешнего контроля качества является важным фактором для решения таких проблем. При наличии расхождений между данными морфологической диагностики опухоли и результатами ИГХ-исследования рекомендуется направлять пациентов на дополнительную консультацию.

По классификации ВОЗ 2015 г., НЭО легкого и тимуса разделяют на основании количества митозов на 2 мм². Так, при G1 количество митозов должно быть <2, при G2 — от 2 до 10, при G3 обычно обнаруживают >10 митозов. Маркер Ki-67 не используют для определения степени дифференцировки при НЭО легкого, однако указывают в заключении патолога. Для определения степени дифференцирования

НЭО ЖКТ и ПЖ используют и подсчет митозов, и определение индекса Ki-67. Опухоли G1 имеют <2 митозов и индекс Ki-67 ≤2%; опухоли G2 — от 2 до 20 митозов, Ki-67 — 2-20%; опухоли G3 — >20 митозов и Ki-67 — 21-50%.

За последние 5 лет стало возможным определение первичного очага НЭО, поскольку появились новые органоспецифические маркеры. Так, сильная экспрессия CDX2 указывает на первичную локализацию опухоли в кишечнике, транскрипционный фактор TTF-1 — в легком или щитовидной железе, Islet-1 — в ПЖ или прямой кишке. Использование других маркеров позволяет еще точнее локализовать источник опухоли.



Хирург-онколог, старший научный сотрудник НИР, кандидат медицинских наук Николай Геннадиевич Зубарев, говоря о роли хирургического лечения пациентов с НЭО желудка, ДПК и тонкой кишки, отметил, что показатели

заболеваемости НЭО ЖКТ существенно выросли в мире за последние годы. В какой-то мере рост заболеваемости обусловлен улучшением диагностики, что позволяет своевременно выявить НЭО и провести дифференциальную диагностику с иными новообразованиями ЖКТ. Эндоскопия — основной метод визуальной диагностики НЭО желудка и тонкой кишки. Такие опухоли, как правило, имеют небольшие размеры и могут имитировать полиповидные опухоли. Их особенность заключается в том, что они редко распространяются на слизистую оболочку. С помощью специальных красителей можно определить состояние слизистой оболочки органа, что важно при составлении тактики хирургического лечения.

Докладчик рассмотрел особенности ведения пациентов с НЭО, локализующимися в желудке, тонкой кишке и ПЖ, подчеркнув, что хирургическое вмешательство является наиболее эффективным методом лечения и зависит от степени злокачественности опухоли. Малоинвазивная хирургия играет важную роль в лечении пациентов с НЭО и является эффективным органосохраняющим методом терапии с удовлетворительными отдаленными результатами.



Врач-онколог, научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева, говоря о действующих рекоменда-

циях по медикаментозной терапии НЭО ЖКТ, подчеркнула, что современные методы лечения пациентов с НЭО достаточно эффективны. Цель лечения заключается в удалении первичной опухоли, торможении опухолевого процесса, подавлении гормональной активности. В настоящее время активно ведется работа по созданию наиболее эффективных алгоритмов лечения пациентов с НЭО; на конгрессе Ассоциации по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей (ENETS) в 2016 г. был анонсирован ряд консенсусных рекомендаций, представленных ниже.

Эффективными лекарственными средствами для контроля карциноидного синдрома являются синтетические АСС — октреодит и ланреотид. С антипролиферативной целью АСС могут быть

использованы для стабильного прогрессирующего заболевания без первично выявленного очага. В отношении таргетной терапии предложены следующие рекомендации. При прогрессирующих НЭО ПЖ после терапии синтетическими АСС и ХТ в качестве антипролиферативной терапии одобрены эверолимус и сунитиниб. В первой линии терапии они не применяются, за исключением случаев, когда терапия АСС противопоказана, а ПХТ не требуется. Эверолимус может быть использован в третьей линии после радионуклидной терапии. За исключением клинических исследований, сунитиниб не рекомендуется при иных локализациях НЭО.

В случае выраженного прогрессирования заболевания в течение 6-12 мес, особенно у пациентов с большим объемом поражения печени после терапии АСС и таргетными препаратами, рекомендован к применению стрептозотозин. При опухолях со степенью злокачественности G3 ХТ на основе препаратов платины рекомендована в первой линии терапии, данные по применению темозоломида недостаточны и требуют дальнейших исследований.

В заключение О.В. Пономарева отметила, что системная ХТ является методом выбора при низкодифференцированных НЭО, при высокодифференцированных НЭО могут применяться АСС, интерферон и таргетные препараты.



Заведующая отделением ПЭТ-КТ Центра ядерной медицины КГКОЦ Елена Геннадиевна Олийниченко представила доклад «Применение ядерной медицины в лечении и диагностике НЭО». Она отметила, что радионуклидная

визуализация НЭО для оценки локального прогресса, распространения и ответа на терапию выполняется при помощи сцинтиграфии, ОФЭКТ или ПЭТ, ПЭТ-КТ. При помощи сцинтиграфии пентетреотидом, меченым индием-111, или ПЭТ с радиофармпрепаратами, мечеными галием-68, часто идентифицируют дополнительные повреждения, не выявляемые при исследовании методом КТ.

В лечении первичных и метастатических НЭО печени, кишечника может использоваться ПРРТ, оказывающая выборочное влияние на ткани НЭО, клетки которых экспрессируют соматостатиновые рецепторы. Методика оказывает антипролиферативный эффект, способствует предотвращению карциноидных кризов. Основными препаратами для ПРРТ являются ⁹⁰Y и ¹⁷⁷Lu-меченая группа радиофармпрепаратов для рецепторов соматостатина. Результаты исследований показали, что даже при достаточно выраженном метастазировании на фоне ПРРТ ¹⁷⁷Lu медиана общей выживаемости достигает 36 мес, на сегодняшний день препарат уже получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов FDA (США).

Таким образом, НЭО представляют собой актуальную проблему ввиду позднего выявления заболевания. Основным методом исследования является ИГХ. Лучевые методы диагностики позволяют определить локализацию опухоли, но эффективны только в комплексном применении. В лечении НЭО используются хирургический метод, а также био-, химио- и таргетная терапия. В первой линии терапии синтетические АСС рекомендованы для пациентов с НЭО происхождения из средней кишки и ПЖ. Кроме того, АСС эффективны для контроля карциноидного синдрома.

Подготовила **Екатерина Марушко**

К.В. Харченко, к. мед. н., завідувач відділення малоінвазивної хірургії, **О.М. Ключов**, головний лікар,
А.В. Кондратенко, к. мед. н., заступник головного лікаря з медичної частини, Київський міський клінічний онкологічний центр

Відкриття відділення малоінвазивної хірургії в Київському міському клінічному онкологічному центрі — крок до покращення якості медичної допомоги онкологічним хворим

Розвиток медичної допомоги пацієнтам з онкологічними захворюваннями має на меті не лише удосконалення наявних методик, а й впровадження нових. Окрім покращення онкологічних результатів (подовження безрецидивної та загальної виживаності), дослідники дедалі більше уваги приділяють якості життя хворих після лікування, термінам соціальної та трудової реабілітації. Їх науковий інтерес зумовлений не тільки гуманістичними міркуваннями, а й матеріальними причинами, адже зі скороченням термінів реабілітації пацієнта зменшуються витрати на її проведення, а працевлаштовані особи раніше повертаються до професійної діяльності. З погляду довгострокової перспективи цей ефект більш тривалого та більш повноцінного життя після лікування онкологічного захворювання обґрунтовує економічну доцільність впровадження новітніх високотехнологічних методик, незважаючи на значні матеріальні ресурси для їх розвитку. В умовах обмеженого фінансування лікувально-профілактичних закладів, що на сьогодні характерно для державного сегмента ринку медичних послуг, нагальною є потреба в їх технічному переоснащенні, а також підвищенні професійної компетентності медичного персоналу.

Людський ресурс — це основна рушійна сила розвитку будь-якої галузі. Медицина загалом і хірургія зокрема не є винятком. Зауважимо, що становлення медичної науки завжди було нерозривно пов'язане з досягненнями інших галузей знання (фізики, хімії та ін.). Ще в дохристиянську епоху допитливі винахідники, прагнучи пізнати будову людського тіла, використовували для цього природні отвори. Так, у середньовічній Європі, ґрунтуючись на законах геометричної оптики, були розроблені перші рефлектори для огляду прямої кишки та жіночих статевих органів, однак через тогочасні жорсткі релігійні обмеження їх широко не застосовували. На початку XIX ст. аналогічні, дещо модифіковані, пристрої отримали друге життя, а їх розробники вже мали на меті огляд грудної та черевної порожнин. Реалізацію поставлених цілей значною мірою уможливили досягнення науково-технічного прогресу кінця XIX — початку XX ст. З поступовим вдосконаленням технічного оснащення для ендоскопічних втручань їх почали дедалі ширше проводити не тільки для діагностики, а й з лікувальною метою.

Чи не найбільше застережень онкологічної спільноти стосувалося лапароскопії. Вважалося, що ревізія органів черевної порожнини та малого таза має вищу інформативність при лапаротомному доступі. Проте синергізм сучасних лапароскопії (прямих і, особливо, косих), освітлювачів, світловодів та ендовідеокамер забезпечує більш деталізовану візуалізацію і малоінвазивний огляд віддалених ділянок очеревини.

Існує гіпотеза, що експозиція очеревини діоксидом вуглецю, інтенсивним освітленням, гіпербаричними та гіпотермічними умовами може призводити до порушення її фізіологічних функцій (імунорегуляції, ангиогенезу) та патологічних змін (запалення, фібринолізу). Це, в свою чергу, створює сприятливі умови для імплантації пухлинних клітин на її поверхні і, відповідно, прогресування онкологічного захворювання. Тривалість діагностичних

лапароскопічних втручань є незначною порівняно з циторедуктивними, тому такі ускладнення для них нехарактерні. Що стосується радикальних хірургічних втручань, то на сьогодні відсутня доказова база, яка б підтверджувала цю гіпотезу. Отже, компенсаторні механізми людського організму здатні нівелювати наслідки коливань перитонеального гомеостазу, спричинених лапароскопічними втручаннями, що продемонстровано в експериментальних дослідженнях.

Скептичне ставлення до впровадження лапароскопічних хірургічних втручань у лікування онкологічних хворих переважає серед лікарів-практиків, які не володіють технікою ендоскопічних втручань. Натомість загальносвітова тенденція полягає у пошуку максимально ефективних методик малоінвазивних втручань та розширенні спектра їх застосування. Досягнуті результати свідчать про доцільність та перспективність цього напрямку. Опанувавши технічні аспекти лапароскопічних втручань, хірурги з достатнім досвідом ендоскопічних втручань не вважають доцільним проведення лапаротомних хірургічних втручань у тих випадках, коли існує можливість виконати аналогічну малоінвазивну операцію.

Серед основних переваг лапароскопічних втручань — зменшення операційної травми і, відповідно, скорочення терміну перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та зниження потреби у знеболювальних препаратах, скорочення терміну перебування хворого у стаціонарі, нижча частота ускладнень, значне зменшення тривалості реабілітації та швидше повернення хворого до повсякденного життя.

Перші кроки в розвитку лапароскопії у Київському міському клінічному онкологічному центрі було зроблено на базі відділень хірургічного профілю. Лапароскопія застосовувалась не лише з діагностичною метою, а й як самостійний метод хірургічного лікування злоякісних новоутворень органів черевної порожнини та онкогінекологічної патології. Наведемо деякі результати проведеного лікування гінекологічних хворих. Протягом грудня 2016 — вересня 2017 р. малоінвазивні хірургічні втручання виконані 147 пацієнткам, з яких 88% (n=129) становили випадки злоякісних новоутворень (рак шийки матки — 16 жінок, рак тіла матки — 88, рак яєчника — 25). У всіх випадках оперативні втручання були виконані в об'ємі оптимальної циторедукції. Втручання на тазових лімфатичних вузлах виконувались в онкогінекологічних хворих за наявності показань до профілактичного чи циторедуктивного втручання (n=57; 44%). Інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, пов'язаних із лапароскопічним виконанням лімфаденектомії, не зареєстровано. У всіх хворих на рак яєчника об'єм оперативного втручання включав оментектомію. Специфічних ускладнень, пов'язаних із цим етапом, не було. Загальна частота післяопераційних ускладнень становила 1%, післяопераційна летальність — 0%. У середньому при застосуванні малоінвазивних втручань госпіталізація тривала 4-5 днів, що значно менше порівняно з аналогічними лапаротомними хірургічними втручаннями.

За результатами аналізу перших результатів, отриманих протягом року, та оцінки перспектив розвитку цього напрямку було ухвалено рішення щодо створення окремого структурного підрозділу — відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру. Ураховуючи скорочення терміну перебування хворих



К.В. Харченко



О.М. Ключов



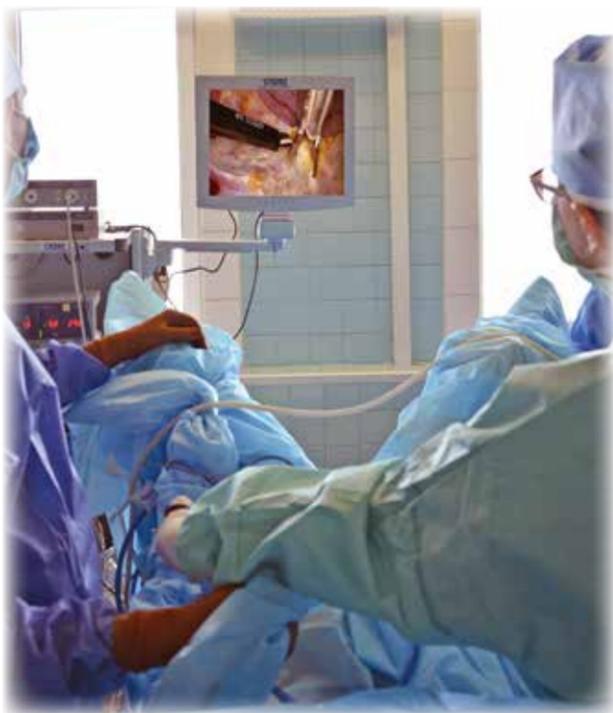
А.В. Кондратенко

у стаціонарі, відділення може розраховувати на більший обіг ліжка-місць і, відповідно, не тільки підвищити якість спеціалізованої медичної допомоги, а й надавати її більшій кількості пацієнтів. У рамках роботи новоствореного відділення планується виконувати увесь спектр радикальних (у тому числі органозберігаючих), паліативних, симптоматичних і діагностичних хірургічних втручань у онкогінекологічних хворих, а також у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями органів черевної порожнини.

Наведений приклад впровадження та сприяння розвитку високотехнологічних методик лікування у державному спеціалізованому медичному закладі є унікальним для сучасних реалій України. Відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру надає всі види медичної допомоги, які належать до його компетенції, не лише киянам, а й всім, хто потребує консультації висококваліфікованих фахівців та надання допомоги з приводу злоякісних новоутворень. Якщо брати до уваги те, що покриття витрат здійснюватиметься частково за рахунок бюджетних коштів, то загальна вартість лапароскопічних втручань буде значно нижчою порівняно з послугами приватних медичних закладів. При цьому якість медичних послуг буде щонайменше аналогічною, а то і значно вищою, завдяки тим перевагам, які має профільний спеціалізований заклад.

Протягом останнього десятиліття приватні клініки України активно включають у спектр своїх послуг лікування онкологічних хворих, відкривають онкологічні відділення чи навіть окремі заклади. Як відомо, попит породжує пропозицію: громадяни звертаються за медичною допомогою, у тому числі з приводу онкологічної патології, до приватного медичного сектора. Цінова політика приватних клінік — як стверджують їх власники — часто обґрунтовується вищою якістю лікування, яку вони привносять до зарубіжних стандартів, та більш комфортними умовами перебування у стаціонарі. Іноді пацієнтам пропонують безпосередню чи дистанційну консультацію зарубіжних фахівців. Таке позиціонування приватних медичних закладів активно підтримують завдяки рекламі, хоча в ній пацієнтам не повідомляють про цілу низку недоліків такого лікування.

Приватні медичні заклади здебільшого є вузькопрофільними, тому не можуть забезпечити повний цикл спеціалізованого лікування та консультування всіх суміжних спеціалістів в області діагностики та лікування



Впровадження новітніх високотехнологічних методик хірургічного лікування у відділенні малоінвазивної хірургії КМКОЦ

Продовження на стор. 38.

К.В. Харченко, к. мед. н., завідувач відділення малоінвазивної хірургії, **О.М. Ключов**, головний лікар, **А.В. Кондратенко**, к. мед. н., заступник головного лікаря з медичної частини, Київський міський клінічний онкологічний центр

Відкриття відділення малоінвазивної хірургії в Київському міському клінічному онкологічному центрі — крок до покращення якості медичної допомоги онкологічним хворим

Продовження. Початок на стор. 37.

онкологічної патології, проведення яких є необхідним у багатьох випадках. Обсяг клінічного навантаження і досвід фахівців у лікуванні злоякісних новоутворень — дуже важливий чинник у забезпеченні належної якості лікування цієї категорії хворих. На сьогодні найбільші обсяги лікування як за кількістю пролікованих пацієнтів, так і за спектром наданих медичних послуг мають державні профільні онкологічні установи. Саме в них досконало відпрацьовані алгоритми діагностики та мультидисциплінарний підхід до планування лікування й контролю його ефективності. Фахівці, які у своїй клінічній практиці постійно займаються діагностикою і лікуванням злоякісних новоутворень, а також мають можливість спостерігати за роботою колег свого профілю та суміжних спеціальностей, використовують більш індивідуалізований підхід до пацієнта. Можливість залучення широкого спектра консультантів у межах однієї установи та наявність відповідного устаткування є одними з найбільш вагомих логістичних переваг великих профільних медичних закладів.

Економічна ситуація у державі зараз є складною, що негативно позначається, зокрема, на фінансуванні медичної галузі. Проте навіть за таких умов пацієнти, які отримують спеціальне лікування з приводу злоякісних новоутворень у спеціалізованих державних закладах, можуть отримувати безкоштовно препарати для системної терапії, закуплені за бюджетні кошти згідно з відповідними державними програмами. Це дозволяє частково, а у деяких випадках і повністю, забезпечити їх необхідним протипухлинним лікуванням. Якщо не брати до уваги загальні витрати на забезпечення роботи стаціонарного відділення, фінансування хірургічного лікування має свої особливості. Це пов'язано, з одного боку, з переліком

витратних матеріалів, які необхідні для кожного конкретного хворого і не підлягають повторному використанню, а з іншого — з потребою у постійному оновленні матеріально-технічної бази. Останнє визначає можливість кваліфікованих працівників виконувати свої обов'язки на належному рівні та реалізовувати власний фаховий потенціал з максимальною користю для пацієнта.

Система фінансування медичних послуг у країнах із розвинутою економікою вимагає чіткого розрахунку витрат та їх зваженого аналізу. Проте навіть за таких умов виконання малоінвазивних втручань має переваги. Австралійські дослідники показали, що інтраопераційні затрати є вищими при лапароскопії, проте вартість післяопераційного лікування — значно



Лапароскопічні втручання як самостійний метод хірургічного лікування злоякісних новоутворень

вищою у групі відкритих хірургічних втручань, що не лише компенсує затрати, а й збільшує сумарні витрати.

Лапароскопічні втручання — найбільш дешевий варіант хірургічного лікування раку ендометрію. Завдяки швидкому поверненню пацієнта до звичного способу життя цей метод є оптимальним із соціальної точки зору. Згідно з результатами проспективного багатоцентрового дослідження, лапароскопія, затрати на виконання якої є аналогічними таким при лапаротомних втручаннях, дає можливість виконати повноцінне хірургічне втручання у хворих на рак шийки матки і при цьому значно покращити якість життя пацієнток у післяопераційний період.

Розвиток та впровадження новітніх високотехнологічних методик хірургічного лікування зумовлює також потребу в належній мотивації медичного персоналу. Вона полягає передусім у бажанні працівників опанувати сучасні технології, навчатись і проходити відповідне стажування. Яким би сучасним не було обладнання операційної, та без кваліфікованого персоналу ефективність його використання буде мінімальною. З огляду на власний досвід зазначимо, що рушійною силою змін у Київському міському клінічному онкологічному центрі було саме величезне прагнення лікарів розвивати сучасні технології, яке підтримала адміністрація закладу. Ентузіазм та націленість на результат, взаєморозуміння та відданість спільній справі, прогресивні погляди та бажання розвиватися — і це стосувалося не лише власного професійного, а й колективного розвитку — допомогли колективу лікарів, середнього та молодшого медичного персоналу продемонструвати те, що зміни у державній медицині можливі і вони починаються з кожного з нас.

Втілити будь-які — навіть найбільш сміливі — ідеї можливо, якщо є порозуміння між медичним персоналом та адміністрацією лікарні. Відкриття відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру — це важливий крок на шляху покращення якості медичної допомоги онкологічним хворим. Завдяки цьому більше хворих отримують доступ до сучасної діагностики та якісного хірургічного лікування. Позитивні зміни у цьому закладі, так само як і в інших закладах охорони здоров'я, свідчать про поступ у розвитку сучасної медицини в Україні.

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* 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 материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей врачебной квалификации?

Влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса: предварительный анализ данных исследования RADIANT-4

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к числу редко встречающихся заболеваний, представляют собой гетерогенную группу новообразований различной локализации, возникающих из нейроэндокринных клеток; наиболее частой локализацией являются гастроэнтеропанкреатическая (ГЭП) эндокринная система (около 57%) и легкие (около 27%). За последние четыре десятилетия отмечено увеличение заболеваемости с 1,09 на 100 тыс. в 1973 г. до 6,98 на 100 тыс. в 2012 г.

В зависимости от гормональной активности различают функционирующие НЭО, которым присущи классические клинические симптомы (например, карциноидный синдром) вследствие повышенной гормональной секреции, и нефункционирующие НЭО. К нефункционирующим относятся большинство НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легких. Согласно данным программы «Наблюдение, эпидемиология и окончательные результаты», примерно у половины пациентов при первичном выявлении диагностируют метастатическую форму заболевания, 65% пациентов умирают в течение 5 лет от момента постановки диагноза. Клиническое течение, тактика лечения и прогноз могут широко варьироваться в зависимости от нескольких факторов. К таковым относятся факторы, связанные с заболеванием, например первичная локализация, гистологическая классификация, резектабельность опухоли, наличие метастатических очагов и клинических симптомов, а также факторы, связанные с самим пациентом, такие как цели лечения, сопутствующие заболевания и доступность лечения.

Лечение неоперабельных НЭО и НЭО поздних стадий затруднено ввиду ограниченных терапевтических возможностей. Хотя в международных руководствах и предложены возможные алгоритмы, лечение метастатической НЭО может широко варьироваться в связи с отсутствием консенсуса в отношении единого подхода к терапии. Несмотря на ограниченные данные контролируемых рандомизированных клинических исследований, доступные методы лечения для пациентов с прогрессирующей НЭО легких или ЖКТ традиционно включают применение аналогов соматостатина (АСС), а также проведение химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). У пациентов с функционирующими НЭО стандартом лечения, направленного на ликвидацию симптомов, являются АСС, такие как октреотид и ланреотид. В более поздних проспективных исследованиях III фазы у пациентов с хорошо дифференцированными ГЭП НЭО также были подтверждены антипролиферативные эффекты АСС. До появления новых таргетных агентов ХТ оставалась единственной рекомендуемой терапевтической опцией при панкреатической НЭО поздних стадий. В различных ретроспективных исследованиях частота ответа на ХТ варьировалась от 25 до 42%. Увеличение частоты ответа на фоне ХТ при сравнении с группой исторического контроля не привело к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), хотя проведение такого сравнения затруднено из-за неоднородности данных в исследованиях и группах пациентов. Кроме того, значительная кумулятивная токсичность, связанная с системной ХТ, ограничивает возможность ее долгосрочного применения. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) представляет собой новую методику, которая может стать многообещающим вариантом лечения прогрессирующих соматостатин-рецептор-положительных НЭО поздних стадий с происхождением из средней кишки.

За последние 6 лет эверолимус (Афинитор) как в качестве единственного агента, так и в сочетании с октреотидом длительного действия продемонстрировал активность в отношении широкого спектра подтипов НЭО в различных исследованиях II и III фазы. В ходе исследования III фазы RADIANT-4 терапия

эверолимусом позволила продлить медиану ВБП на 7,1 мес по сравнению с плацебо. Применение эверолимуса способствовало 52-процентному снижению риска прогрессирования заболевания или летального исхода (отношение рисков – ОР – 0,48; 95% доверительный интервал 0,35-0,67; $p=0,00001$) у пациентов с прогрессирующей нефункционирующей НЭО легкого или ЖКТ поздних стадий.

Эверолимус показал преимущество во всех подгруппах, проанализированных в исследовании RADIANT-4, однако влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса оставалось неизвестным. Этот ретроспективный исследовательский анализ был направлен на изучение влияния предшествующей терапии (АСС, ЛТ и ХТ) на ВБП у пациентов, включенных в исследование RADIANT-4, а также какого-либо воздействия конкретных последовательностей лечения на результаты терапии эверолимусом у отдельных больных с НЭО поздних стадий.

Методы

Участники исследования III фазы RADIANT-4 были рандомизированы в соотношении 2:1. В основной группе эверолимус назначался в дозе 10 мг/сут, больные контрольной группы получали плацебо в сочетании с лучшей поддерживающей терапией. Лечение продолжалось до возникновения признаков радиологической прогрессии, развития неприемлемых побочных эффектов (ПЭ), начала новой терапии или до отказа пациента от дальнейшей терапии.

Пациенты были стратифицированы в соответствии с предшествующей терапией АСС (непрерывный прием АСС ≥ 12 недель), по происхождению опухоли. На основе прогностического уровня выделено 2 группы:

1) группа А (лучший прогноз): аппендикс, слепая кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, двенадцатиперстная кишка или НЭО неизвестной первичной локализации;

2) группа В (худший прогноз): легкие, желудок, ободочная кишка (кроме слепой) или прямая кишка и исходное состояние больного по классификации Всемирной организации здравоохранения (0 против 1). Переход в группу открытого изучения эверолимуса до первичного анализа ВБП не проводился, если у пациентов в группе плацебо заболевание прогрессировало.

В текущем анализе исследования RADIANT-4 пациенты были выделены в подгруппы в зависимости от проводимой ранее терапии – АСС, ХТ или ЛТ (в том числе ПРРТ) – в любой период до включения в исследование:

- ранее получавшие / не получавшие АСС;
- ранее проводилась / не проводилась ЛТ;
- ранее проводилась / не проводилась ХТ.

Эффективность и безопасность эверолимуса по сравнению с плацебо оценивали в каждой из этих подгрупп. Дополнительно пациенты были выделены в следующее подгруппы:

1) эверолимус в первой линии терапии у пациентов с предшествующим хирургическим лечением или без него, исключая другие локальные оперативные вмешательства (биопсию, радиочастотную абляцию, трансартериальную эмболизацию, селективную внутреннюю лучевую терапию, чрескожную инъекцию этанола и криоабляцию);

2) эверолимус во второй линии, после терапии АСС, включая пациентов с одной лишь проведенной терапией АСС, АСС в комбинации с иными терапевтическими опциями (например, ХТ, гормональной терапией, ЛТ, таргетной терапией), с предшествующим хирургическим лечением или без него, исключая другие локальные оперативные вмешательства.

Результаты

Обе группы были сопоставимы по какой-либо проводимой ранее терапии АСС (53% пациентов, получавших эверолимус, против 56% – получавших плацебо), ХТ (26 против 24%) и ЛТ (21 против 20%). Подгруппа предшествующей ЛТ также включала проведение ПРРТ ($n=15$). Продолжали прием АСС на момент проведения исследования 5 пациентов (4 – в группе эверолимуса и 1 – в группе плацебо). Изменение функционального статуса отмечено у 17 пациентов (10 – в группе эверолимуса и 7 – в группе плацебо).

В общей сложности 163 пациента получили предварительно АСС. Средняя продолжительность предшествующей терапии АСС составляла 15 мес и была сопоставима в обеих группах лечения. В подгруппе пациентов, получавших ранее АСС, у 105 человек опухоль первично локализовалась в ЖКТ. Средняя продолжительность терапии АСС у пациентов с НЭО ЖКТ составила 16,7 мес и была больше в группе эверолимуса (21,2 против 14,1 мес). Только 25 пациентам (21 – из группы эверолимуса и 4 – из группы плацебо) в подгруппе получавших ранее АСС не назначалось никаких других противоопухолевых препаратов, кроме АСС.

Из 157 пациентов, получавших ранее АСС непрерывно в течение по меньшей мере 12 недель, у 96 пациентов первичная опухоль локализовалась в ЖКТ, у 67 – в средней кишке и у 29 пациентов – иной локализации. В первой линии терапии эверолимус получали 85 пациентов. Число пациентов, получавших эверолимус во второй линии терапии линии, составляло 78.

Как показано на рисунке, медиана ВБП в группе эверолимуса превосходила таковую в группе плацебо во всех подгруппах.

Метод предшествующей терапии существенно не влиял на частоту возникновения ПЭ, за исключением астении и одышки, более выраженных у пациентов, которым ранее проводилась ХТ и ЛТ. Профиль безопасности эверолимуса был сопоставимым с таковым у пациентов, ранее получавших ПРРТ ($n=15$), и у пациентов, которым не проводилась ПРРТ, однако в группе эверолимуса отмечалась более высокая частота нейтропении 3-4 степени (13 против 1%), неинфекционного пневмонита (7 против 1%), отека (7 против 2%) и тромбоцитопении (7 против 1%). Большинство ПЭ относились к 1 или 2 степени тяжести.

Обсуждение

Первичные результаты исследования RADIANT-4 показали статистически значимое увеличение медианы ВБП на 7,1 мес на фоне терапии эверолимусом и 52-процентное снижение риска прогрессирования у пациентов с высоко дифференцированными, прогрессирующими нефункционирующими НЭО ЖКТ или легкого поздних стадий. В ретроспективном исследовательском анализе RADIANT-4 наблюдалось преимущество в ВБП среди пациентов, получавших эверолимус, независимо от предшествующей терапии. В подгруппах ранее леченных пациентов эверолимус увеличил медиану ВБП на 5,8 мес и способствовал 40-65% снижению

Продолжение на стр. 41.

Після попередньої хіміотерапії саркоми
м'яких тканин пізньої стадії

ВОТРИЄНТ СТАНЕ
НАСТУПНИМ КРОКОМ



Вотрієнт™

пазопаніб

Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною ШКТ або ліпосаркомою.

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ L01X E11.

Показання.

Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК).

Лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

Дозування.

Рекомендована доза Вотрієнту для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози.

З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як при збільшенні, так і при зменшенні дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза Вотрієнту не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції.

Саркома м'яких тканин.

Дуже часто: пухлинна біль; нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; зниження апетиту, включаючи анорексію; гіпєральбумінемія; дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі; стоматит; зміна кольору волосся; гіполігентація шкіри; ексфоліативний висип; підвищена втомлюваність; зменшення маси тіла.

Часто: інфекції ясен; гіпотиреоїдизм; дегідратація; безсоння; запаморочення; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя); кашель; дисфонія; носові кровотечі; легеневі кровотечі; диспное; пневмоторакс; гикавка; диспепсія; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; анальна кровотеча; кровотечі ротової порожнини; алопеція; еритема; свербіж; сухість шкіри; гіпергідроз; порушення з боку нігтів; біль у скелетно-м'язовій системі; міальгія; м'язові спазми; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; озноб; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази; зміна рівня холестерину крові; підвищення рівня білірубину крові; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня альбуміну крові.

Нечасто: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний синдром); гіпомагнеземія; парестезія; церебральний інфаркт; сонливість; відшарування/розрив сітківки; інфаркт міокарда; кровотечі, кровохаркання; орофарингіальний біль; бронхіальна кровотеча; ринорея; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; фістула шлунково-кишкового тракту; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; перитоніт; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; порушення печінкової функції; висипання; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; реакції фоточутливості; висипання папульозні; виразки шкіри; артралгія; протеїнурія; менорагія; вагінальна кровотеча; астенія; запалення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Рідко: інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт.

Упаковка. По 30 таблеток у непрозорому флаконі з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовою кришкою, що має захист від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. Номер свідоцтва UA/12035/01/01, UA/12035/01/02. Наказ МОЗ № 127 від 23.02.2012.

Література:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Вотрієнт. 2. <http://www.votrient.com/>

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

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



ВЛ0888VOR1117A3/1

Влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса: предварительный анализ данных исследования RADIANT-4

Продолжение. Начало на стр. 39.

относительного риска прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с группой плацебо. Во второй линии терапии в группе пациентов, которые ранее получали одни лишь АСС, эверолимус значительно увеличил медиану ВБП — до 9,4 мес.

Научные достижения и результаты нескольких ключевых клинических исследований привели к лучшему пониманию патогенеза НЭО и смене парадигмы лечения. У больных с НЭО поздних стадий количество доступных терапевтических опций увеличивается. Поскольку у большинства пациентов в какой-то момент заболевание будет прогрессировать, для них остается важным выбор оптимальной последовательности лечения, которая в настоящее время не известна.

Доступные методы лечения НЭО включают АСС, ингибитор mTOR — эверолимус, ингибитор тирозинкиназ (ИТК) — сунитиниб и ПРРТ с использованием ¹⁷⁷Lu-Dotatate. С 1980 г. стандартом лечения карциноидного синдрома при функционирующей НЭО являются АСС. В двух недавно проведенных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы АСС также продемонстрировали антипролиферативную активность у пациентов с НЭО средней кишки низкой степени злокачественности (grade 1) и у пациентов с энтеропанкреатической НЭО

низкой и средней степени злокачественности (Ki-67 10%). Несмотря на то что изучение АСС при НЭО желудка или легкого не проводилось, их применение в отсутствие иных одобренных препаратов может быть оправдано, если опухоль имеет низкую степень злокачественности и экспрессирует рецепторы соматостатина. Кроме того, АСС также продемонстрировали благоприятный профиль долгосрочной безопасности и, следовательно, могут быть квалифицированы как терапия первой линии при различных типах НЭО. До появления в 2011 году новых таргетных агентов ХТ на основе стрептозотоцина в сочетании с 5-фторурацилом или доксорубицином была признанной терапевтической опцией панкреатических НЭО поздних стадий. В различных исследованиях сообщалось о частоте ответа в пределах 25-42%, что подтвердило активность ХТ на основе стрептозотоцина в эпоху новых таргетных препаратов, особенно при прогрессирующих панкреатических НЭО второй степени злокачественности (G2) с более высокой опухолевой нагрузкой. ХТ на основе темозоломида как в качестве единственного агента, так и в сочетании с капецитабином или бевацизумабом является альтернативным режимом терапии панкреатической НЭО на основе данных ограниченного числа ретроспективных исследований; частота ответа

30-70%. Существует мало доказательств, подтверждающих использование ХТ при внепанкреатической локализации НЭО в случае непанкреатических НЭО.

В течение 15 лет ПРРТ с использованием различных радионуклидов, таких как Indium-111, Yttrium-90 и Lutetium-177, изучается во многих в основном одноцентровых неконтролируемых исследованиях при различных типах НЭО, однако в первом исследовании III фазы NETTER-1 ¹⁷⁷Lu-Dotatate в сочетании с октреотидом длительного действия продемонстрировано значительное увеличение ВБП по сравнению с одним лишь высокодозным октреотидом (60 мг/мес) у пациентов с распространенной НЭО средней кишки. Экспрессия соматостатиновых рецепторов является важным критерием для проведения ПРРТ, следовательно, ее выполнение ограничено данной подгруппой пациентов. Кроме того, существует повышенный риск долговременной токсичности в отношении почек и костного мозга, а также определенный риск возникновения миелоидных новообразований.

В настоящее время для таргетной терапии при НЭО одобрены сунитиниб и эверолимус. Эверолимус был более широко изучен при НЭО и продемонстрировал активность в широком диапазоне подтипов НЭО с локализацией от легких до прямой кишки, тогда как сунитиниб одобрен при прогрессирующей панкреатической НЭО. Несмотря на некоторую эффективность новых ИТК (пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб), о которых сообщалось в исследованиях II фазы, нет конкретных доказательств эффективности ИТК при НЭО непанкреатического происхождения.

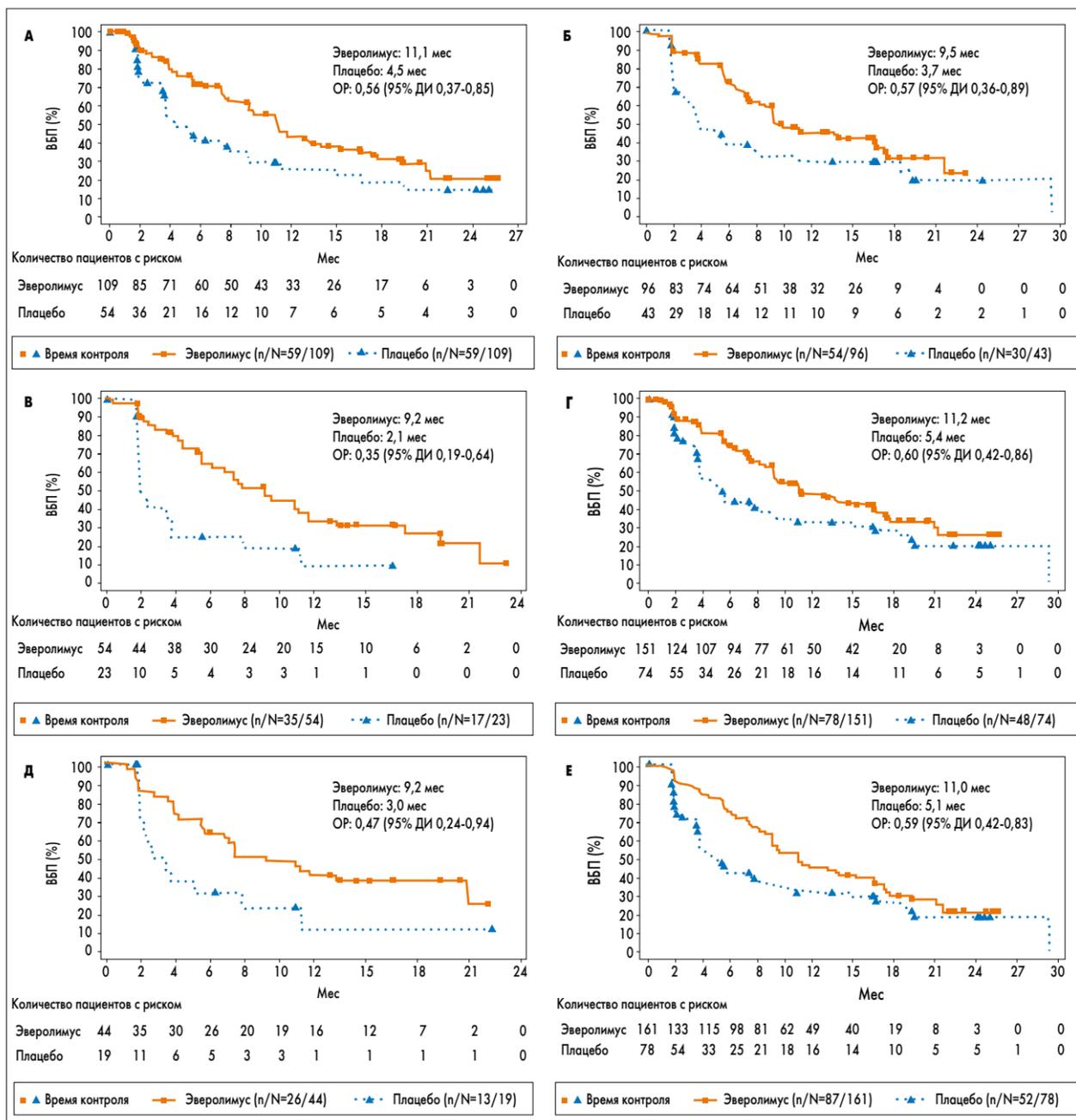
Оценка безопасности и переносимости эверолимуса в настоящем подгрупповом анализе согласуется с данными общего популяционного исследования RADIANT-4. Чаше наблюдались ПЭ 1-2 степени тяжести, включая стоматит, диарею, усталость, инфекции, сыпь и периферический отек. Большинство ПЭ, связанных с приемом эверолимуса, можно было контролировать посредством модификации дозы или перерыва в лечении без изменения продолжительности лечения. Как было указано Berardi и соавт. в небольшом ретроспективном исследовании с включением 116 пациентов, кумулятивная доза и интенсивность дозы эверолимуса являются прогностическими факторами, следовательно, при наличии ответа на препарат прием эверолимуса следует продолжить, несмотря на задержку или перерыв в лечении. Ретроспективное популяционное исследование показало, что использование эверолимуса после ПРРТ и/или цитотоксической ХТ может увеличить общую токсичность эверолимуса. В данном анализе более высокая частота возникновения нейтропении 3-4 степени, неинфекционного пневмонита, отека и тромбоцитопении может быть также связана с проведением ПРРТ. В целом профиль безопасности эверолимуса в этом анализе был сопоставим с таковым в общей популяции исследования RADIANT-4 независимо от ранее проводимого лечения, в том числе ПРРТ.

Учитывая растущее число доступных терапевтических опций, выбор терапии должен основываться на индивидуализированных целях лечения. Как показал анализ, эверолимус улучшает исходы у пациентов с прогрессирующими нефункционирующими НЭО ЖКТ или легкого поздних стадий независимо от ранее проводимой терапии, что делает применение эверолимуса возможным как у ранее леченных, так и нелеченных пациентов. Предшествующая терапия не влияла на профиль безопасности эверолимуса, данные сходны с теми, которые сообщались для общей анализируемой популяции в исследовании RADIANT-4.

Статья печатается в сокращении.

Buzzoni R. et al. Impact of prior therapies on everolimus activity: an exploratory analysis of RADIANT-4. *OncoTargets and Therapy*. 2017.

Перевела с англ. Екатерина Марушко



Вниманию
специалистовНАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА
БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

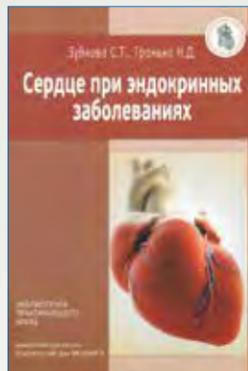
Внеорганные опухоли шеи (клиника, диагностика, лечение). Современные визуализирующие методы диагностики внеорганных опухолей шеи (УЗИ, СКТ, МРТ шеи): монография / Г.И. Гарюк [и др.]. – Харьков: ФЛП Бровин А.В., 2016. – 92 с.

Опухоли шеи составляют небольшую, но весьма многообразную группу новообразований,

нередко сходных по клиническим проявлениям. Среди них могут быть выделены опухоли органов шеи и так называемые внеорганные опухоли. Последние возникают из мягких тканей, разнообразны по своему гистогенезу и морфологическому строению, что затрудняет их дифференциацию.

Если опухолям различных органов шеи в литературе уделяется достаточно внимания, о чем свидетельствуют многочисленные монографии, то внеорганные опухоли представлены недостаточно, а работы обобщающего плана отсутствуют. Отдельные формы этих опухолей вызывают в настоящее время дискуссии о нозологической самостоятельности. Появились сообщения о редко встречающихся и малоизвестных широкому кругу врачей новообразованиях. Значительно расширились представления о возможности диагностики и лечения метастазов злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи в тех случаях, когда опухоль не выявлена. В этой связи в монографии, помимо общепринятых методов диагностики, представлены современные визуализирующие методы: ультрасонография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография шеи.

Книга полезна не только для отоларингологов, онкологов, челюстно-лицевых хирургов, но и для широкого круга хирургов и даже семейных врачей, сталкивающихся с шейными лимфаденитами в своей повседневной практике.

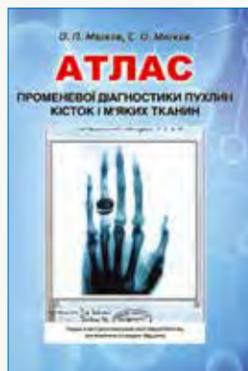


Зубкова С.Т. Сердце при эндокринных заболеваниях: монография / С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Медкнига, 2017. – 284 с.

В монографии представлены данные по основным видам сердечно-сосудистой патологии при эндокринных заболеваниях: сахарном диабете, нарушениях функции щитовидной железы,

надпочечников, хромафинных опухолях, заболеваниях параситовидных желез, акромегалии, ожирении, болезни Иценко-Кушинга, метаболическом синдроме.

Второе, дополненное, издание освещает вопросы патогенеза, диагностики и лечения кардиальных нарушений с учетом новых диагностических технологий, применения в лечении препаратов на основе обобщения данных литературы, последних украинских и международных стандартов диагностики и тактики лечения, собственных данных по указанным вопросам. Книга будет полезной практикующим врачам в их повседневной работе.



М'ягков О.П. Атлас променевої діагностики пухлин кісток і м'яких тканин: атлас / О.П. М'ягков, С.О. М'ягков. – Запоріжжя: Шамрай Г.С., 2017. – 295 с.

Атлас – перше вітчизняне видання, в якому представлено зображення практично всіх пухлин опорно-рухового апарату, отримані за допомогою променевої діагностики, та розглянуто

можливості їх диференційної діагностики з іншими новоутвореннями та непухлинними захворюваннями м'яких тканин.

У першій частині наведено дані радіологічних досліджень доброякісних і злоякісних пухлин кісток, проміжних пухлин із локально агресивним зростанням. Друга частина присвячена майже не описаній у вітчизняній літературі променевої діагностиці пухлин і непухлинних захворювань м'яких тканин.

Матеріал викладено відповідно до нової класифікації ВООЗ (2013).

Книга призначена для фахівців із променевої діагностики, лікарів-онкологів, лікарів інших спеціальностей, студентів медичних навчальних закладів.



Івано-Франківськ, 2017. – 38 с.

Вузловий та багатовузловий зоб – поширені захворювання, особливо в регіонах, в яких зберігається йододефіцит. Інноваційним у методичних

Бібліотека онколога

рекомендаціях є доповнення сучасних підходів до діагностики. У книзі розглянуто наукові та практичні аспекти лікування та спостереження хворих на вузлові захворювання щитоподібної залози відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації для дорослих пацієнтів із вузлами щитоподібної залози і диференційованим раком щитоподібної залози 2015 року; сумісного консенсусу Американської асоціації клінічних ендокринологів, Італійської асоціації клінічних ендокринологів, Європейської тиреоїдної асоціації (AAACE/ AME/ETA) 2010 року, з урахуванням даних доказової медицини.

Вперше визначено ступінь йододефіциту у хворих, які проживають у різних клімато-географічних ярусах Прикарпатського регіону, шляхом дослідження медіани йодурії та вивчення структурних характеристик щитоподібної залози за допомогою ультразвукового дослідження.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-ендокринологів, хірургів, онкологів, лікарів функціональної діагностики, терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-інтернів.



Рак в Україні, 2015-2016 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: бюлетень Національного канцер-реєстру України № 18 / Національний інститут раку. – К., 2017. – 130 с.

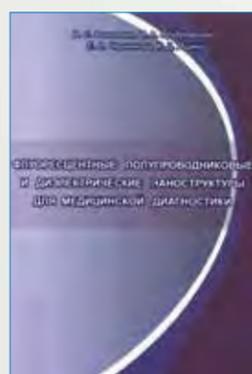
Інформація, яку містить бюлетень, ґрунтується на персоналізованих даних регіональних канцер-реєстрів, які є структурними одиницями Національного канцер-реєстру України. Інформацію подано за рубриками, у кожній з яких розглянуто окрему нозологічну форму злоякісних новоутворень відповідно до вказаних кодів МКХ-10.



Рудень В.В. Рак молочної залози у жінок: управління факторами ризику: монографія / В.В. Рудень, Д.Є. Москвяк-Лесняк. – Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2017. – 144 с.

У монографії окреслено шляхи реалізації актуального наукового завдання – зменшення захворюваності раком молочної залози та смертності серед жінок в Україні. З цією метою, ґрунтуючись на результатах комплексного соціально-гігієнічного дослідження, запропоновано науково обґрунтовану ризикорієнтовану модель медичної профілактики цієї патології серед жіночого населення на первинному рівні медичної допомоги. В основу розробленої моделі покладено механізми виявлення та мінімізації негативного впливу на здоров'я жінок встановлених керованих медико-соціальних факторів, ефективність яких підтверджують результати експертної оцінки.

Монографія допоможе у практичній діяльності лікарям різних спеціальностей: загальної практики – сімейним лікарям, акушерам-гінекологам жіночих консультацій, мамологам та онкологам, а також усім, хто піклується про власне здоров'я.



Флуоресцентные полупроводниковые и диэлектрические наноструктуры для медицинской диагностики / В.С. Осипович [и др.]. – Минск: Бестпринт, 2016. – 358 с.: ил., табл.

В монографии изложены вопросы синтеза, изучения структурных и оптических свойств, а также применения полупроводниковых наноструктур на основе CdSe-наночастиц (квантовых точек) и наноструктур на основе оксида алюминия. Представлены итоги исследований по изучению оптических свойств наноструктур CdSe/ZnS и оксида алюминия, легированного углеродом.

В книге также изложены результаты применения наноразмерных структур при изготовлении газовых и биологических сенсоров, а также их использования при визуализации стволовых клеток, антигенов вируса герпеса 1 типа, нейронов и опухолевых клеток.

Монография предназначена для технических специалистов в области материаловедения и медицинских диагностических технологий.

ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!



1 терапевтична доза
ГРАМ
в одній ампулі

- В 26 разів активніша від амінокапронової кислоти та в 10 разів потужніша за етамзілат!*
- Високий профіль безпеки**
- До 60% зменшує смертність від кровотечі внаслідок травм і хірургічних втручань без збільшення ризику тромбозів***

*порівняно з амінокапроновою кислотою (Levy JH: Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Voll N2: <http://www.ispub.com/journals/IJA/VollN2/antifibr.htm>) **порівняно з амінокапроновою кислотою та апротініном (E. Ortmann et al. / Br. J. Anaesth. (2013); M.A. Halanski et al. / Spine Deformity 2 (2014) 191-197)

***Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910

Склад: діюча речовина: транексамова кислота; 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти, інгібітори фібрinolізу.

Код АТХ B02A A02.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібрinolітину (плазміногену) та його перетворення на фібрinolітин (плазмін). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібрinolізу (патологія тромбоцитів, менорагія). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. **Спосіб застосування і дози.** Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібрinolізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібрinolізі вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно кожні 6-8 годин. При простатектомії вводять під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 6 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макроематурії. **Передозування.** Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судороги. Судороги, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. Лікування: симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. **Побічні реакції.** З боку шкіри і підшкірної клітковини: алергічний дерматит. З боку травного тракту: діарея, блювота, нудота. З боку нервової системи: судороги. З боку органів зору: порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливістю втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл або по 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 1 флакону у комплекті з 1 контейнером з розчинником. Натрій хлорид-Солуен, 9 мг/мл, по 100 мл у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 10Б. Тел. (044) 281-01-01. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів. PC № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua



Место гемостатической терапии в онкологической практике

Онкологические пациенты подвержены повышенному риску массивного кровотечения как вследствие основного заболевания, так и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Переливание крови является главной опцией для пациентов с массивной кровопотерей, однако при этом нередко возникают серьезные осложнения. Применение антифибринолитических препаратов – один из эффективных способов снижения потребности в переливании крови. На I Международной конференции «Тромбоцитоз и гемостаз в онкологии», которая состоялась 28-29 сентября в Киеве, обсуждались вопросы гемостаза у онкологических пациентов.



Член-корреспондент НАМН Украины, главный научный сотрудник Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактики и клинической медицины» Государственного управления делами (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный, говоря об оценке риска венозного тромбоза (ВТЭ) при онкологических заболеваниях,

отметил, что у таких пациентов риск ВТЭ повышен в 4-7 раз по сравнению с общей популяцией, а 20-30% всех случаев ВТЭ связаны с онкологическими заболеваниями.

Особенностью ВТЭ является высокий риск как рецидива, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, так и фатального кровотечения. По данным международной программы FRONTLINE, созданной в 2003 г., ежегодный риск рецидива тромбоза у онкологических пациентов составляет 21%, а риск фатального кровотечения – 12%. Сочетание системной гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза обуславливает высокий риск развития ВТЭ.

Факторами риска, связанными с пациентом, являются пожилой возраст (>65 лет), женский пол, негроидная раса, наличие сопутствующих заболеваний, ВТЭ в анамнезе, ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м²). К наиболее значимым факторам риска, связанным с самим заболеванием, относятся локализация и гистологический тип опухоли, стадия заболевания, время от начала постановки диагноза.

Согласно данным метаанализа, проведенного Horsted и соавт. в 2012 г., наибольшим риском развития ВТЭ характеризуются опухоли поджелудочной железы, головного мозга, легкого и яичника. Считается, что риск развития ВТЭ повышен у пациентов с высокоагрессивными типами опухоли, венозным стазом, компрессией сосудов опухоли или метастазами, а также с внутрисосудистым распространением опухоли. Не меньшее значение имеет стадия заболевания: у пациентов с отдаленными метастазами риск ВТЭ осложнений в 20 раз выше. Первые 3 мес после постановки диагноза риск развития ВТЭ превышает 50%. У больных, не получавших профилактически антикоагулянты перед операцией, частота бессимптомного дистального тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде составляет 40-80%, а тромбоза легочной артерии – 5%. Риск ВТЭ также повышен при обширных операциях и длительных инвазивных процедурах, выраженной распространенности опухолевого процесса. Как отметил докладчик, тромбопрофилактику следует начинать до операции или как можно раньше после нее.

В результате эпидемиологических исследований было установлено, что независимым и очень важным фактором риска развития ВТЭ является химиотерапия (ХТ). Так, в течение 12 мес ВТЭ возникала у >12,6% пациентов после ХТ и у 1,4% больных, не получавших таковой.

На высокий риск тромботических осложнений могут указывать такие показатели, как тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, увеличение уровня D-димера, продуктов деградации протромбина, тканевого фактора. Изолированная интерпретация какого-либо из факторов для оценки риска ВТЭ не рекомендуется. Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) выделяет дополнительные факторы риска ВТЭ у онкологических больных хирургического профиля и пациентов, получающих противоопухолевую терапию:

- клинические (возраст >40 лет, наличие инфекции, ВТЭ в анамнезе, варикозная болезнь);
- сопутствующие заболевания сердца, сосудов, почек;
- гемостазиологические (гиперкоагуляция, тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия);
- применение тромبوэтина.

Существует прогностическая модель расчета риска ВТЭ при проведении ХТ Khorana Score, которая учитывает такие показатели, как вид онкологического заболевания, уровень тромбоцитов, гемоглобина и лейкоцитов, индекс массы тела. В 2010 г. группа исследователей предложила включать в оригинальную шкалу Khorana два дополнительных биомаркера – D-димер и P-селектин. В скором времени ожидается окончательная оценка этой модификации (С. Au et al., Blood, 2010).

Для профилактики ВТЭ применяются антикоагулянты, антиагрегантные и фибринолитические препараты. Препаратами выбора для длительного лечения пациентов

с ВТЭ, обусловленной онкологическими заболеваниями, являются низкомолекулярные гепарины.

При проведении антикоагулянтной терапии существует риск кровотечений, который можно снизить двумя путями: за счет усиления коагуляции и ингибирования фибринолиза. Усиление коагуляции достигается введением свежемороженой плазмы, витамина К, десмопрессина, протромбинового комплекса, однако при этом в разы повышается риск тромбоза. При ингибировании фибринолиза оптимальным вариантом является введение транексамовой кислоты (препарат Сангера), которая обладает антифибринолитическим и противовоспалительным действием. Она конкурентно ингибирует активатор пламиногена, в более высоких концентрациях связывает плазмин, тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. Применение транексамовой кислоты рекомендовано при риске кровотечений на фоне усиления фибринолиза или уже возникших кровотечениях у пациентов со злокачественными новообразованиями.



Говоря о роли транексамовой кислоты в онкохирургии, заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной отметил, что в последние годы увеличился объем хирургических вмешательств, расширены показания к хирургическому лечению больных с метастатическими формами опухоли. Достижения анестезиологии и интенсивной терапии позволили значительно снизить риск при расширенных и комбинированных вмешательствах и успешно оперировать пациентов с низкими резервами витальных функций.

Докладчик подчеркнул, что пациенты с онкологической патологией отличаются своим психическим и соматическим состоянием от пациентов без таковой. Низкая иммунореактивность, последствия лучевой терапии и ХТ, высокая травматичность операций, значительный ангиогенез и неоваскуляризация при онкологических заболеваниях увеличивают риск массивного кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Гемотрансфузия, с одной стороны, может спасти жизнь, а с другой – сопровождается рядом побочных эффектов и осложнений, в том числе иммунологических, а также увеличением частоты рецидивирования и метастазирования опухоли. Использование для гемотрансфузии крови, хранившейся >9 дней, ускоряет прогрессирование опухоли (J.P. Cata, H. Wang, 2013). Помимо хирургического гемостаза, существуют другие возможности уменьшить кровопотерю.

В метаанализе, проведенном К. Кег и соавт., при сравнении транексамовой кислоты с плацебо среди онкологических пациентов хирургического профиля было получено статистически значимое снижение необходимости проведения гемотрансфузий на 38%. В другом рандомизированном исследовании установлено, что однократное введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг непосредственно перед радикальной циторедуктивной операцией при раке яичника снижает кровопотерю и частоту гемотрансфузий на 14% (E. Lundin, 2014).

Следует отметить, что залогом эффективности является назначение рекомендуемой дозы. Как показало исследование, проведенное С. Cresceneti, при операциях по поводу злокачественных новообразований головы и шеи транексамовая кислота не оказывает статистически значимого клинического эффекта в дозе 10 мг/кг: для этого требуются более высокие дозы.

Циторедуктивная операция в сочетании с интраоперационной интраперитонеальной ХТ ассоциирована с развитием массивного кровотечения. N. Sargent и A. Roy в 2016 г. предложили протокол ведения пациентов при такого рода операциях с включением криопреципитата с транексамовой кислотой для уменьшения кровопотери. Пациенты в исследовании были выделены в две группы: группа 1 – свежемороженая плазма, группа 2 – криопреципитат с транексамовой кислотой. По результатам их исследования, сочетание криопреципитата с транексамовой кислотой, по сравнению с одним лишь криопреципитатом, способствует снижению объема кровопотери и необходимости в гемотрансфузии (18 против 42%).

Таким образом, транексамовая кислота значительно уменьшает объем интраоперационной кровопотери

и потребность в проведении гемотрансфузии, не приводя при этом к тромбозам и осложнениям. Максимальный эффект от применения транексамовой кислоты достигается при ее введении перед началом операции.



Главный внештатный специалист по анестезиологии и интенсивной терапии Департамента здравоохранения Донецкой областной государственной администрации, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Алексей Николаевич Нестеренко посвятил свой доклад особенностям периоперационной тром-

бопрофилактики и контроля гемостаза при обширных резекциях печени в онкохирургии. Он отметил, что все без исключения злокачественные опухоли способствуют активации свертывания крови. Опухолевые клетки выделяют прокоагулянтные субстраты, активирующие факторы свертывания крови, угнетают синтез протеинов С и S, увеличивают уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли. Проведение гемотрансфузии во время оперативного вмешательства связано с худшим прогнозом и повышает риск рецидива колоректального рака. Доказано, что переливание донорской крови, подвергнувшейся длительному хранению, может способствовать возникновению опухолей. Переливание крови также ассоциировано с развитием гемолитических и негемолитических осложнений. Таким образом, противоречия между необходимостью переливания компонентов крови и его негативными последствиями побуждают к поиску альтернативных методов коррекции при прогнозируемой массивной кровопотере, что особенно актуально в онкохирургии.

Операции на печени в связи с онкологическими заболеваниями отличаются высокой травматичностью. При таких операциях происходит экстремальная активация симпатoadrenalовой системы вследствие чрезмерной аферентной болевой импульсации (мобилизация, компрессия, тракция печени), нарушается перфузия спланхической зоны из-за централизации кровообращения и временного наложения турникета на гепатодуоденальную связку. Из вышесказанного следует, что плановые операции на печени в онкологической практике требуют индивидуального подхода к выбору инфузионно-трансфузионной терапии, тромбопрофилактики и анестезиологического пособия.

Сотрудниками Донецкого областного противоопухолевого центра в 2009-2013 гг. были разработаны рекомендации по периоперационной инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов, которым проводится резекция печени по поводу первичного или вторичного опухолевого процесса. Рекомендации включают обеспечение нормоволемической гемодилюции, выполнение интраоперационного переливания аутологичной крови и плазмы, профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов.

Альтернативным вариантом служит предоперационное резервирование крови пациента с последующим ее переливанием во время операции. При отсутствии противопоказаний и нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов за несколько суток до операции осуществляется резервирование собственной крови пациента в объеме 400-1200 мл в 2-3 этапа на фоне восполнения дефицита объема циркулирующей крови сбалансированными полиионными кристаллоидами. Из полученной крови заготавливались эритроцитарная масса и плазма для последующего введения во время операции. Перед индукцией в анестезию пациентам обеспечивалась острая нормоволемическая гемодилюция полиионными кристаллоидами в объеме 15-20 мл/кг массы тела до достижения уровня центрального венозного давления 8-12 см водн. ст., уровня гемоглобина <90 г/л и гематокрита – 30-35%. В качестве анестезиологического пособия использовалась мульти-модальная анальгезия с эпидуральной анестезией. Тромбопрофилактика включала введение профилактической дозы бемипарина за 12 ч до операции, далее – спустя 6-12 ч после операции и 1 раз в сутки на протяжении 10-14 дней до полного восстановления физической активности.

При массивной кровопотере, в том числе у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, на первое место выходят мероприятия по обеспечению гемостаза: хирургические методы остановки кровотечения, коррекция гемодилюционной коагулопатии путем ингибирования фибринолиза препаратами транексамовой кислоты. Транексамовая кислота специфически ингибирует активацию пламиногена и его превращение в фибринолизин. Таким образом достигается местное и системное гемостатическое действие при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, в частности у онкологических пациентов.

Подготовили Екатерина Марушко и Анна Кальченко



Практический опыт и новые технологии — симбиоз в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта



21-23 сентября в г. Киеве при поддержке Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO) состоялась международная научно-практическая конференция «Достижения в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта». В работе конференции приняли участие ведущие украинские специалисты, а также гости из Франции, США, Южной Кореи, Великобритании, Швейцарии, Израиля и Польши. Рассматривались вопросы хирургического лечения злокачественных новообразований желудка, ободочной кишки, печени, поджелудочной железы, а также возможности стереотаксической радиотерапии и иммунотерапии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Конференцию открывал прекурс «Живая хирургия» с одновременной трансляцией оперативных вмешательств, проведенных ведущими специалистами отделения хирургии клиники «Северанс» при Университете Ёнсе (г. Сеул, Южная Корея). Директор онкологического центра Ёнсе, профессор **Sung Hoop Noh** выполнил открытую тотальную гастрэктомию с лимфодиссекцией D2, профессор **Taeil Son** — лапароскопическую дистальную субтотальную резекцию желудка с лимфодиссекцией D1+. В лапароскопической операционной **T. Son** продемонстрировал технику фиксации круглой связки печени к передней брюшной стенке для ретракции левой доли печени, что позволяет избежать использования печеночного ретрактора. **S.H. Noh** в свою очередь показал применение собственной методики интраоперационной декомпрессии поперечно-ободочной кишки при оперативных вмешательствах на желудке из небольшого лапаротомного доступа путем прокола ее стенки стерильной иглой. Такая методика, по мнению автора, предупреждает развитие послеоперационного пареза кишечника и улучшает визуализацию желудка во время оперативного вмешательства. Трансляция сопровождалась активным обсуждением.



Так, профессор **T. Son** рассказал о целесообразности выполнения парциальной оментэктомии и ее онкологической адекватности. Операторы отметили, что в Корее диагностируется около 40 000 случаев злокачественных новообразований желудка в год, и лишь 5% из них — нейроэндокринные и гастроинтестинальные опухоли (GIST). У 60% больных раком желудка (РЖ) выявляют ранний рак, у 20-30% — РЖ II-III стадии, и только у 10-20% — РЖ IV стадии. Относительно низкую распространенность РЖ поздних стадий они объясняют скрининговыми программами в Корее. В университетской клинике «Северанс» за последний год 75% гастрэктоми и 25% резекций желудка выполнены лапароскопическим доступом. Частота конверсий составляет <2%, разницы в частоте послеоперационных осложнений вследствие лапароскопических и открытых вмешательств нет. В связи с низкой распространенностью РЖ IV стадии комбинированные операционные вмешательства встречаются редко и выполняются открытым методом, за исключением спленэктомии, которая может быть выполнена лапароскопически.

Что касается рутинной спленэктомии при РЖ, оба хирурга были единодушны: при отсутствии прорастания опухоли в селезенку операции должны быть спленосохраняющими, что значительно улучшает послеоперационные исходы. При наличии единичных резектабельных метастазов в печени проводится их резекция с удалением первичной опухоли, что значительно повышает выживаемость больных. Радиотерапия, как подчеркнули **T. Son** и **S.H. Noh**, не зарекомендовала себя как эффективный метод

при РЖ и непопулярна в Корее. Обсуждались особенности отбора пациентов для проведения лапароскопической и открытой операций, а также особенности восстановительного этапа. Так, в 60% всех оперативных вмешательств хирурги используют восстановление желудочно-кишечного тракта по Бильрот-1 и лишь при недостаточной длине культи — по Бильрот-2. Рутинная лимфодиссекция в объеме D3 не имеет преимуществ перед стандартной лимфодиссекцией в объеме D2.

Далее проводилась трансляция оперативных вмешательств на толстой кишке: лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия в исполнении профессора **Kang Young Lee** (г. Сеул, Южная Корея) и лапароскопическая низкая передняя резекция прямой кишки, которую выполнил заместитель главного врача Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук **Анатолий Шудрак** (г. Киев). Профессор **K.Y. Lee** начал оперативное вмешательство с мобилизации илеоцекального угла, отметив, что такая техника дает возможность четко визуализировать структуры и рекомендована для применения даже опытным хирургам. В своей практике автор рутинно использует клипирование сосудов. Он выполняет около 300 лапароскопических правосторонних гемиколэктомий в год, придерживаясь методики лимфодиссекции, описанной **W. Hohenberger** (лимфодиссекция в объеме D3), с единственным отличием — не делает каутеризацию лимфатических узлов. В ходе трансляции были оговорены и другие дискуссионные вопросы, такие как латеромедиальный или медиолатеральный доступ при мобилизации толстой кишки, полное иссечение мезоколона и центральное лигирование сосудов. С онкологической точки зрения разницы между латеромедиальным и медиолатеральным доступом **K.Y. Lee** не видит и использует в своей практике латеромедиальный доступ. Уровень перевязки сосуда, по его мнению, менее важен, чем визуализация и удаление лимфатических узлов по ходу этих сосудов, поэтому значимым моментом является выделение и перевязка сосудов у их основания. Для достижения надежного края резекции в ходе операции он удалил часть фасции Герота и подлежащей жировой клетчатке в проекции опухоли. Операция была окончена формированием экстракорпорального илеотрансверзоанастомоза



с помощью циркулярного степлера, причем степлерная линия перитонизирована одним рядом швов. **K.Y. Lee** прокомментировал, что циркулярный степлер и перитонизация степлерной линии используются им всегда при выполнении таких операций; он также выразил свое восхищение материально-техническим обеспечением операционной НИР и отметил, что большинство предоставленных ему инструментов недоступны в его клинике.

A. Шудрак мобилизовал нисходящую кишку без мобилизации селезеночного изгиба, после чего выкроил трансплантат для последующего низведения кишки с сохранением краевого сосуда; интракорпоральный анастомоз был сформирован с помощью циркулярного степлера. **Vuble test**, проведенный после формирования анастомоза, был интерпретирован как негативный. Оператор обратил внимание на важность контроля прошивания кишки степлером у женщин, поскольку были описаны случаи прошивания задней стенки влагалища. Операция завершена без выведения дивертивной стомы. Это решение прокомментировала директор НИР, доктор медицинских наук **Елена Колесник**: «Мы используем следующую практику: если анастомоз расположен ниже 5 см от заднего прохода, то формируется дивертивная стома, если же анастомоз выше 5 см и **vuble test** отрицательный — стома не выводится». В завершение первого дня конференции продемонстрирована лапароскопическая атипичная резекция IV-V сегментов печени с холецистэктомией, которую выполнил кандидат медицинских наук, заведующий отделением малоинвазивной хирургии, эндоскопии и интервенционной радиологии НИР **Андрей Лукашенко** совместно с профессором **K.Y. Lee**. Поскольку резекция проводилась пациенту с метастазами метастазом колоректального рака (КРР), перед определением границ резекции проведено интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ). Это рутинная процедура не только при опухолях печени, но также при опухолях поджелудочной железы и желчного пузыря. С помощью УЗИ возможно визуализировать мелкие опухоли, не диагностируемые при компьютерной томографии. Также было отмечено, что онкологические исходы не отличаются при выполнении атипичной и анатомической резекции печени, в то время как анатомическая резекция сопряжена с большим количеством осложнений. С помощью коагулятора были намечены края резекции с последующим контролем УЗИ, поскольку линия коагуляции дает акустическую тень, что позволяет оценить адекватность краев резекции. Необходимо достичь минимального краевого некроза паренхимы печени; с онкологической точки зрения при использовании биполярной коагуляции достаточно 1 мм края отступа от метастаза.



Работу второго дня конференции открыл **заместитель министра здравоохранения Украины, доктор медицинских наук Роман Ильк**. В приветственном слове он отметил, что онкологические заболевания являются второй по значимости причиной смертности в Украине. Онкологическая служба требует реформирования и внедрения международных стандартов. Он подчеркнул значимость того, что в конференции принимают участие специалисты из разных стран, которые делятся с украинскими коллегами ценнейшим многолетним опытом.



Директор НИР Елена Колесник в докладе об онкологических принципах лечения КРР отметила, что заболеваемость КРР в Украине относительно невысока, однако смертность при этом заболевании самая высокая в мире. Причинами указанного парадокса является отсутствие скрининговых программ, выполнение большинства urgentных операций в учреждениях общего профиля, невыполнение диагностических программ в полном объеме. Например, во многих случаях больным раком прямой кишки (РПК) не проводится магнитно-резонансная томография. Существующие рекомендации по лечению больных с КРР не затрагивают аспекты сугубо хирургического лечения, в то время как существует множество нерешенных проблем именно в этой области.

Е. Колесник представила клинические случаи неадекватного хирургического лечения больных КРР, при которых лимфодиссекция не выполнялась или выполнялась в недостаточном объеме. Согласно статистике НИР, в 16% повторных оперативных вмешательств причиной прогрессирования заболевания являлись оставленные лимфатические узлы в корне брыжейки ободочной кишки. Также были озвучены преимущества лимфодиссекции D3: четкие анатомические ориентиры, удаление максимального количества лимфатических узлов, удаление экстранодальных депозитов. На сегодняшний день стандартом хирургического лечения РПК является тотальная мезоректумэктомия при расположении опухоли ниже переходной складки брюшины с возможностью выполнения парциальной мезоректумэктомии при верхнеампулярных опухолях и проведения неoadьювантной терапии у больных с нижнеампулярным и среднеампулярным РПК. Экстирпацию прямой кишки необходимо выполнять только в случаях прорастания опухоли в мышцы-леваторы. Латеральная лимфодиссекция не улучшает 5-летнюю выживаемость, но увеличивает процент послеоперационных осложнений. Необходима перевязка нижней брыжеечной артерии у устья – это стандарт хирургического лечения. Что касается лапароскопических хирургических вмешательств при КРР, в Украине они выполняются лишь в 10-20% случаев.

Говоря о методах предотвращения недостаточности прямокишечных анастомозов, **К.У. Lee** представил результаты собственных исследований за 5 лет. Его анализ включил 553 пациентов, у 24 (4,3%) из которых была диагностирована несостоятельность анастомоза. Анализ показателей проведен с учетом неoadьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) и формирования илеостомы (ИС). Самая распространенная локализация недостаточности прямокишечного анастомоза – среднеампулярный отдел прямой кишки, наблюдавшийся у 16 (10,4%) больных. 64 (41,6%) пациента проходили ХЛТ, и у 18 (11,7%) была выведена ИС. Говоря о технике применения интраоперационной флуоресцентной спектроскопии для визуализации сосудов кишки, докладчик продемонстрировал собственную тактику интраоперационного выявления несостоятельности анастомоза (с наложением шва Ламбера на участок несостоятельности степлерного шва). Докладчик отметил, что необходимо избегать перехлеста степлерной линии, который неизбежно приводит к ишемизации тканей,

формированию дефекта анастомоза. В ситуациях, не позволяющих избежать этого явления, должен формироваться ручной анастомоз. Докладчик также сообщил об отсутствии данных, указывающих на преимущество однорядного или двухрядного метода формирования анастомоза. Применение анального дренирования не показывает преимуществ при профилактике несостоятельности прямокишечных анастомозов. Профессор К.У. Lee отметил, что дивертичная стома должна формироваться при наличии ≥ 2 факторов риска несостоятельности прямокишечного анастомоза, таких как: мужской пол пациента, высокая стадия онкологического заболевания, неoadьювантная ХЛТ, «множественное степлирование» во время формирования анастомоза. Также среди факторов риска несостоятельности были выделены следующие: высокий индекс массы тела, прием некоторых препаратов (например, стероидов), механическая подготовка кишечника, предварительное сжатие участка кишки перед степлированием, переживание крови, кровопотеря.



Продолжив тему колоректальной онкохирургии, **профессор отделения хирургии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы Hopital Universitaire Pitie-Salpetriere (г. Париж, Франция) Mehdi Karoui** доложил об основных современных подходах к лапароскопической хирургии КРР. Он привлек внимание к существующим стандартам хирургического лечения КРР: края резекции ≥ 5 см, высокая (центральная) перевязка сосудов, мезоколонэктомия. Докладчик сделал особый акцент на важность полной мезоколонэктомии (ПМЭ) как фактора выживаемости пациентов. Безрецидивная выживаемость больных (БРВ) на протяжении 4 лет при I стадии заболевания после ПМЭ составляет 100%, без проведения ПМЭ – 90%, у больных со II стадией – 92 против 78% и при III стадии – 73,5 против 67,5% соответственно. Ключевые принципы современной колэктомии включают: компетентность хирурга, стандартизацию хирургической техники (соблюдение краев резекции, лимфаденэктомии, ПМЭ, лапароскопические методики, расширенная резекция при наличии клинически определенных опухолей T4).



Профессор отделения радиационной онкологии Темпельской университетской медицинской школы, директор отделения стереотаксической радиохирургии Аллегенского госпиталя общего профиля Александр Кириченко (г. Питтсбург, США) представил доклад о возможностях стереотаксической радиотерапии

(SBRT) в лечении первичных и вторичных поражений печени. SBRT – одна из последних технологий дистанционной лучевой терапии, позволяющая проводить таргетное облучение опухоли высокой дозой в режиме 3D. Биологической основой ее противоопухолевого действия является угнетение восстановления ДНК в раковых клетках. Показаниями к проведению SBRT являются: опухоли на ранних стадиях развития с низкой вероятностью (<10-15%) возникновения отдаленных метастазов или поражения регионарных лимфатических узлов, а также



олигометастазы. Было отмечено, что SBRT при лечении первичных и метастатических поражений печени имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, короткий курс лечения, низкая токсичность в сравнении с трансартериальной хемиоэмболизацией (ТАХЭ) и радиофармтерапией, возможность облучения олигометастазов в других органах; также этот вид терапии может быть использован в комбинации с хирургическим лечением (при наличии как резектабельных, так и нерезектабельных метастазов) и в качестве бриджинг-терапии перед трансплантацией печени. Двухлетний локальный контроль при использовании SBRT при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) и метастатических поражениях печени достигается в 96 и 93,8% случаев соответственно, а для поражений размером ≤ 4 см (как ГЦК, так и метастазов) – 100%. Двухлетняя общая выживаемость составляет 82,3% при ГЦК и 64,3% при метастатических поражениях. На сегодняшний день остается открытым вопрос об использовании SBRT при лечении РПК.



Говоря о роли лапароскопических технологий в хирургии нейроэндокринных опухолей желудка (НЭОЖ), **кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИР Николай Зубарев** отметил, что уровень заболеваемости НЭОЖ увеличивается как в Украине, так и в других странах. Прогноз зависит от степени дифференциации опухоли, скорости пролиферации и гистологического типа. Так, если при I типе НЭОЖ размерами <2 см и степени дифференциации G1 приемлема наблюдательная тактика, то при III типе опухоли лечение проводится аналогично злокачественной опухоли, включая лимфодиссекцию. Наилучшим методом диагностики НЭОЖ является эндоскопия, при использовании высокого разрешения удается визуализировать извивистые сосуды – патогномичный признак НЭОЖ, позволяющий провести дифференциальную диагностику с GIST. Также для определения локальной распространенности НЭОЖ, что имеет большое значение при выборе тактики лечения, проводится эндосонографическое УЗИ. Как известно, НЭОЖ могут быть удалены эндоскопически, лапароскопически, либо с применением комбинации этих методов; также возможно применение открытых хирургических методик.



Доктор медицинских наук Константин Копчак (НИР, г. Киев) посвятил свое выступление современной концепции лечения опухолей поджелудочной железы и периапулярной зоны. Хирургическое лечение применяется только у 10-15% больных со злокачественными опухолями поджелудочной железы (ЗОПЖ).

В ходе хирургического лечения ЗОПЖ в зависимости от степени поражения органа и локализации опухоли выполняют панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), дистальную резекцию поджелудочной железы (ДРПЖ), тотальную панкреатэктомию (ТПЭ). Важным аспектом в хирургии ЗОПЖ является изучение всех краев среза. Вопрос об объеме лимфодиссекции является дискуссионным. Согласно результатам консенсуса Международной исследовательской группы панкреатической хирургии, определены объемы лимфодиссекции как для правого, так и для левого анатомо-хирургического сегмента. Также используется радикальная антеградная модульная панкреатоспленэктомия – RAMPS (задняя и передняя в зависимости от проведения адреналэктомии). Докладчик рассказал об опыте использования этой методики у 12 пациентов, у 8 (66,7%) из них выполнены симультанные резекции соседних органов, в том числе у 4 (33,3%) – задние RAMPS и у 3 (25%) – симультанные венозные резекции. У 5 (41,7%) больных выявлены осложнения и 1 пациент умер. Данных

Продолжение на стр. 48.



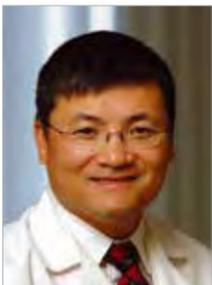
Практический опыт и новые технологии — симбиоз в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта



Продолжение. Начало на стр. 46.

о преимуществе использования этой методики в сравнении со стандартной ДРПЖ нет. ТПЭ выполнена у 14 пациентов, у 11 из которых операция сопровождалась резекцией сосудов, в том числе у 6 — артериовенозных. Осложнения возникли у 10 пациентов (64,3%), летальность составила 28,5%. Как и при ТПЭ, необходимость в проведении артериальной реконструкции есть у больных с риском со стороны куксы поджелудочной железы. Реконструкция венозных сосудов выполняется конец в конец или с использованием венозного графта левой почечной вены. Реконструкция артериальных сосудов также выполняется конец в конец путем ротации селезеночной артерии в положение верхней брыжеечной или печеночной артерии; возможно также использование сосудистого протеза.

Среди неспецифических послеоперационных осложнений особое место занимает гастростаз. Существуют данные, свидетельствующие в пользу впередиободочной реконструкции как фактора, снижающего частоту развития послеоперационного гастростаза. Самым тяжелым специфическим послеоперационным осложнением является формирование панкреатических фистул. Единственным потенциально действенным методом профилактики этого серьезного осложнения является окутывание среза поджелудочной железы круглой связкой печени. Также в докладе были рассмотрены типы анастомозов, такие как панкреатоюноанастомозы (как на внешнем дренаже, так и поперечное рассечение панкреатического протока) и панкреатогастроанастомозы. На сегодняшний день панкреатогастроанастомоз не показал преимуществ над панкреатоюноанастомозом.



Обсуждение гепатобилиарной онкохирургии продолжил профессор хирургии Медицинского колледжа Филадельфийского университета Дрекслея **Ngoc Thai (г. Питтсбург, США)**, выразивший свое восхищение масштабом конференции. Говоря о современных подходах к хирургическому лечению ГЦК, он напомнил, что данное заболевание занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место среди причин смерти от рака. В 80% случаев ГЦК связана с инфицированием вирусом гепатита С и В. С 1975 по 2008 г. в США отмечался рост заболеваемости ГЦК, большинство из зарегистрированных пациентов были инфицированы вирусом гепатита С, что связано с проведением гемотрансфузий в 1980-х годах. Вследствие внедрения современной терапии гепатита и новых подходов в лечении ГЦК картина значительно улучшилась — снизился уровень заболеваемости, а 5-летняя выживаемость пациентов достигла 70%. Около 50% больных ГЦК имеют цирроз печени, что вызывает значительные трудности в применении доступных методов терапии. Существует значительный риск развития гепатаргии при применении химиоэмболизации (ХЭ) у пациентов с циррозом. На сегодняшний день не существует никаких новых препаратов для применения у больных с ГЦК. В лечении таких больных используют хирургические методики (резекция или трансплантация печени), управляемая абляция, катетер-контролируемые методы (ХЭ, Y-90), сорафениб, SBRT. Сорафениб показан пациентам с ГЦК при отсутствии других методов лечения, результаты его применения не впечатляют, а выживаемость пациентов находится в пределах

10,7 мес. Применение ХЭ на 10-20% повышает 2-летнюю выживаемость, которая составляет 8-20 мес, однако этот метод лечения — лишь возможность замедлить темпы развития заболевания. Y-90 используется при лечении распространенной ГЦК и не используется в качестве бриджинг-терапии. Применение радиочастотной абляции (РЧА) и микроволн применимо для опухолей размером <2 см с 98% эффективностью. Однако успешность применения этих методик зависит от опыта и квалификации специалиста, поскольку существует высокий риск повреждения окружающих опухолей структур и тканей. Также неквалифицированное проведение процедуры приводит к рецидиву в 40-60% случаев. У больных, соответствующих Миланским критериям трансплантации печени, выживаемость через 2 года после трансплантации составляет 84%, у больных, не соответствующих этим критериям, только 54%. После резекции печени 2-летняя выживаемость составляет 60-70% и через 5 лет снижается до 40%. Больным с циррозом печени и опухолью 2-5 см или при наличии >3 опухолей >3 см показано проведение трансплантации печени, 5-летняя выживаемость составляет 75%.

10,7 мес. Применение ХЭ на 10-20% повышает 2-летнюю выживаемость, которая составляет 8-20 мес, однако этот метод лечения — лишь возможность замедлить темпы развития заболевания. Y-90 используется при лечении распространенной ГЦК и не используется в качестве бриджинг-терапии. Применение радиочастотной абляции (РЧА) и микроволн применимо для опухолей размером <2 см с 98% эффективностью. Однако успешность применения этих методик зависит от опыта и квалификации специалиста, поскольку существует высокий риск повреждения окружающих опухолей структур и тканей. Также неквалифицированное проведение процедуры приводит к рецидиву в 40-60% случаев. У больных, соответствующих Миланским критериям трансплантации печени, выживаемость через 2 года после трансплантации составляет 84%, у больных, не соответствующих этим критериям, только 54%. После резекции печени 2-летняя выживаемость составляет 60-70% и через 5 лет снижается до 40%. Больным с циррозом печени и опухолью 2-5 см или при наличии >3 опухолей >3 см показано проведение трансплантации печени, 5-летняя выживаемость составляет 75%.



О современных принципах в хирургии холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК) рассказал профессор Университетского госпиталя Эйнтри **Hassan Malik (г. Ливерпуль, Великобритания)**. Он отметил, что ХЦК достаточно редкое (<10% всех злокачественных поражений печени), а также сложное для диагностики и лечения заболевание, которое встречается преимущественно в пожилом возрасте. Согласно данным европейских исследований, количество резекций печени по поводу ХЦК невелико. Единого мнения о тактике диагностики и лечения таких больных нет.

Для проведения резекции печени с достижением адекватных краев резекции при ХЦК необходимо точно знать анатомические особенности пациента и выявить анатомические вариации перед операцией. Необходимо также определение функции оставшейся части органа. Диагностика важна, так как у трети пациентов опухоль признается неоперабельной интраоперационно, что снижает медиану выживаемости у больных, перенесших лапаротомию, до 17 мес. Подходы существенно различаются между странами Азии и Европы.

Золотым стандартом диагностики ХЦК являются перкутанная трансгепатическая холангиография (ПТГХГ) и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). В Японии предпочитают использовать ПТГХГ, а в Великобритании — ЭРХПГ. Также проводится билиарное дренирование, уни- или билобарная холангиография, МРТ или магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), компьютерная томография; возможно применение лапароскопического стадирования. Обычно больным с ХЦК устанавливается металлический стент. Только у 10-20% пациентов опухоль является резектабельной. Что касается хирургического лечения, то в Японии около 50% хирургических вмешательств при ХЦК составляют резекции печени, тогда как в Великобритании в подавляющем большинстве это расширенные гемигепатэктомии. При метастатических поражениях, поражениях парааортальных лимфатических узлов, также у ослабленных больных резекция печени не проводится. Оперативные вмешательства при этом виде злокачественного поражения печени технически сложные, а альтернативные методы

лечения малоэффективны (медиана выживаемости составляет 9 мес). При поражении опухолевым процессом крупных вен оперативное лечение в объеме резекции опухоли и симультанной венозной резекции с реконструкцией дает хорошую 5-летнюю выживаемость. Однако для больных с поражением магистральных артерий, резекцией пораженных магистральных артерий с их последующей реконструкцией отсутствуют данные о повышении уровня выживаемости. Суперрадикальная лимфодиссекция, включающая удаление N2 и N3 лимфатических узлов, повышает уровень послеоперационных осложнений без пользы для больного. Существующие данные свидетельствуют о том, что трансплантация печени показана при ХЦК. Но, судя по статистике, в Великобритании >1000 пациентов умирают с трансплантатом, поэтому в этой стране трансплантация печени при ХЦК рутинно не проводится. Перед планированием оперативного лечения больного с ХЦК необходимо оценить риски такого лечения, поскольку только 50% прооперированных больных по состоянию их здоровья смогут пройти адьювантную терапию. Выживаемость после оперативных вмешательств при резектабельных опухолях составляет 40 мес.

Профессор Мемориального онкологического центра им. Марии Склодовской-Кюри Анжей **Комаровский (г. Краков, Польша)** представил доклад о техниках транссекции паренхимы печени. Дискуссия на эту тему ведется давно, а данные клинических исследований не дают точного ответа и обоснований преимуществ той или иной техники. Исследования последних лет немногочисленны. Некоторые из них сравнивают применение определенного инструментария, что не имеет особого практического значения, поскольку не всем специалистам этот инструментарий может быть доступен для работы. Обращает на себя внимание исследование 2017 г., сравнивающее подходы в транссекции паренхимы печени: лигатурный, с помощью ультразвукового хирургического аспиратора (CUSA), радиочастотный и обычные техники. Согласно этому исследованию, традиционные техники являются лучшими, однако преимущества есть и у лигатурного способа с очень слабым уровнем доказательств. В 2009 г. проведен систематический обзор 7 клинических исследований, сравнивавший 2, а иногда и 3 техники транссекции паренхимы печени, согласно которому традиционная техника ассоциируется с более низким уровнем кровопотери, чем при CUSA. Также выявлены клинически незначимые доказательства повышения уровня эмболий при применении методики CUSA. В другом обзоре, 2016 г., не выявлено преимуществ той или иной техники транссекции паренхимы печени. В 2017 г. в Японии состоялось заседание хирургов-гепатологов на тему выбора методики транссекции паренхимы печени. Интересно то, что эксперты не смогли прийти к определенному выводу. Единственное, что можно сказать сегодня, — CUSA является преимущественным методом при выполнении транссекции паренхимы печени начинающими хирургами, поскольку является самой «медленной» из существующих техник.

Все участники конференции отметили высокий научный уровень ее проведения и актуальность обсуждаемых вопросов. Радует то, что подобные масштабные мероприятия становятся традиционными для НИР.

Подготовила **Анна Кальченко**

Программа циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии в Национальном институте рака

С сентября 2017 г. в Национальном институте рака (НИР) стартовала программа лечения больных с карциноматозом. Об этом нашему корреспонденту рассказал хирург-онколог, глава мультидисциплинарного консилиума по лечению перитонеального карциноматоза НИР Вячеслав Игоревич Копецкий.

? Насколько остро стоит вопрос карциноматоза в Украине?

По данным Национального канцеррегистра, с 1990-х гг. только в нашем институте пролечено 635 пациентов с раком желудка (РЖ), 3098 пациенток с раком яичников (РЯ), 233 пациента с колоректальным раком (КРР), 4 пациента с мезотелиомой брюшины и 2 пациента с псевдомиксомой брюшной полости. Исходя из этой статистики, можно констатировать, что проблема карциноматоза достаточно актуальна, а если учитывать многие факторы в лечении таких больных, то этих пациентов намного больше. К примеру, при гинекологических операциях, выполняемых в неспециализированных центрах, часто не проводится ревизия брюшной полости. Подобные ситуации возникают и при лапароскопических операциях на прямой кишке. Согласно статистическим данным европейских стран, на 100 тыс. регистрируется 5 случаев псевдомиксомы брюшной полости, в Украине — только 2 случая. Из этого следует, что остальным больным не устанавливается диагноз и они не получают соответствующего лечения.

? Как появилась идея о внедрении технологии гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (НИПЕС) в НИР и почему Вы решили заняться ее реализацией?

Медиана выживаемости у больных с негинекологическим карциноматозом в среднем не превышает 10 мес, а учитывая то, что много пациентов с КРР и РЖ сталкиваются с этой проблемой, мы стали искать пути ее решения. Около 2 лет назад началось наше общение с Вадимом Гуциным, хирургом-онкологом из Mercy Medical Center (г. Балтимор, США). Из его публикаций и данных исследований стало понятно, что пациенты с карциноматозом, которым была применена циторедуктивная хирургия и технология НИПЕС, имеют большую продолжительность жизни. Вадим Гушин оказывал консультативную помощь в запуске программы, провел несколько семинаров с хирургической и анестезиологической бригадой. После этого началась работа по выбору и покупке аппарата для НИПЕС. В этом вопросе нам содействовало руководство НИР, без которого воплощение этой идеи в жизнь было бы невозможным.

? Отличается ли эффективность при разных нозологиях и как изменяется течение заболевания при применении НИПЕС?

Да, данные по эффективности НИПЕС при первичных злокачественных опухолях разной локализации отличаются. К примеру, при перитонеальном карциноматозе у больных с КРР медиана выживаемости составляет 13,5-18,8 мес, последняя в 2 и больше раза выше при применении этой методики. Так, большую роль играет PCI (peritoneal cancer index — индекс перитонеального карциноматоза), чем он ниже, тем выше шансы пациента на излечение. При применении этой методики у пациенток с эпителиальным раком яичников медиана выживаемости колеблется от 46 до 78 мес в зависимости от степени дифференцировки опухоли и PCI. До недавних пор мы в принципе не могли оказать помощь пациентам с мезотелиомой брюшины, потому что классические методы, такие как нормотермическая внутрибрюшная химиотерапия и хирургическое лечение, не позволяли достичь медианы выживаемости более 16 мес. При проведении циторедукции и НИПЕС медиана выживаемости колеблется от 20 до 79 мес. В лечении псевдомиксомы брюшной полости химиоперфузия является основным методом лечения, а хирургическое лечение — дополнительным. Лечение карциноматоза при РЖ успешно проводится в Японии, в европейских странах пока не получены удовлетворительные результаты применения НИПЕС у больных с РЖ.

? Скажите, пожалуйста, может ли врач областной, городской больницы или врач-онколог поликлиники направить к вам больного? Какие критерии включения пациента в программу лечения перитонеального карциноматоза в НИР?

Пациентов к нам направлять можно и нужно, поскольку мы являемся единственным государственным учреждением в Центральной и Восточной Украине, в котором проводится лечение перитонеального карциноматоза с использованием НИПЕС. В программу могут быть включены пациенты в возрасте 18-70 лет с диагнозом мезотелиомы брюшины, псевдомиксомы брюшины, карциноматоза при РЯ (первичный или платиночувствительный), КРР с карциноматозом и до 3 метастазов в печень. Также в программу могут быть включены пациенты с КРР высокого

риска, когда планируется профилактическая симультанная НИПЕС или НИПЕС как этап стратегии second look (стадия pT4, опухолевые депозиты на брыжейке, метастазы в яичники, положительный перитонеальный смыв, перфорации опухоли до или во время операции). Состояние пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) должно быть не выше 2.

? Каких пациентов Вы не возьмете лечить, какие критерии исключения из программы?

Критериями исключения прежде всего являются тяжелое состояние больного (по шкале ECOG выше 2); возраст — до 18 лет и старше 70; ИМТ больше 30; декомпенсированная сопутствующая патология; кроме этого, карциноматоз при некоторых солидных опухолях из-за отсутствия достоверной информации



В.И. Копецкий

Процедура начинается с циторедукции, которая выполняется в максимальном объеме с целью достижения CC-0, после этапа циторедукции в брюшную полость вводится химиотерапевтический препарат, нагретый до 42-43 °С. Время экспозиции, а также температура и другие параметры регулируются автоматически. Что касается самой установки НИПЕС, то существует 3 основных типа систем: открытая, закрытая и смешанная. Основной характеристикой является безопасность для медицинского персонала, наибольшая безопасность — у закрытой системы, которую используем мы, потому что такая система обеспечивает минимальный контакт персонала с химиопрепаратами.



Мастер-класс с одним из ведущих специалистов по циторедуктивной хирургии Авиромом Ниссаном в Национальном институте рака

о применении НИПЕС (перитонеальный карциноматоз с синхронными неколоректальными паренхиматозными метастазами, карциноматоз при первичном платинорезистентном и платинорезистентном РЯ). Кроме того, в программу не могут быть включены пациенты с такими осложнениями, как уретерогидронефроз по данным КТ, клинические и инструментальные признаки кишечной непроходимости, что свидетельствует об инвазивном характере заболевания, при котором эффективность процедуры равняется нулю, как и при асците брюшной полости независимо от локализации.

? Какой объем оперативного вмешательства может быть выполнен пациенту и как проводится процедура НИПЕС?

Максимальный объем операции, который может перенести пациент: оментэктомию, спленэктомию, дистальную панкреатоспленэктомию, перитонеумэктомию с левого и правого купола диафрагмы, холецистэктомию, правостороннюю гемиколэктомию или субтотальную колэктомию, дистальную резекцию желудка или гастрэктомию, задняя висцерация таза. При циторедукции возможно удаление любого органа, кроме печени, почек, мочевого пузыря и мочеточников, вмешательство на этих органах свидетельствует о нецелесообразности такой операции.

? Отмечались ли Вами осложнения при проведении циторедукции с последующей НИПЕС?

Естественно, проведение большого объема оперативного вмешательства с использованием НИПЕС сопряжено с высоким риском осложнений. Данные исследований сообщают о высоком риске несостоятельности дигестивных анастомозов. Однако пока у наших пациентов, которые приняли участие в программе лечения перитонеального карциноматоза в НИР, осложнений, требующих хирургической и медикаментозной коррекции, не возникало, все были выписаны домой.

? В завершение нашей беседы хотелось бы узнать Ваше мнение о перспективах развития лечения перитонеального карциноматоза в нашей стране.

Прежде всего необходимо расширение показаний к применению гипертермической химиоперфузии, эту методику следует применять, помимо лечения перитонеального карциноматоза, при опухолях другой локализации. Очень интересным и перспективным методом является направление изолированной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей конечности, которое пока еще в Украине представлено очень ограниченно.

Подготовила Анна Кальченко



Во время выполнения этапа гипертермической внутрибрюшной химиоперфузии

Р.И. Верещако, д. мед. н., И.А. Сухин, д. мед. н., А.А. Пискорский, А.К. Петров, А.В. Давыденко,
кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Персонализированный подход в хирургическом лечении злокачественных опухолей легких

Радикальные хирургические вмешательства по поводу рака легкого включают пневмонэктомию и лоб(билоб)эктомию. Предпочтение отдается лоб(билоб)эктомии, поскольку при ее выполнении исключается инвалидизация и таким образом повышается качество жизни больного. Особую роль органосохраняющие операции приобретают у пациентов с низкими функциональными резервами при непереносимости пневмонэктомии. Но на момент выявления центрально расположенные опухоли легкого часто распространяются на устье долевого бронха и главный бронх. Выполнение лобэктомии возможно только с резекцией (клиновидной или циркулярной) главного бронха с последующей бронхопластикой. Инвазия опухоли легочной артерии является серьезным препятствием для органосохраняющей операции. При непереносимости пневмонэктомии бронхоангиопластическая лоб(билоб)эктомия является единственно возможным радикальным вмешательством. Особое место в структуре злокачественных опухолей легких занимает карциноид бронха – эта опухоль долгое время ведет себя, как доброкачественная, то есть растет в просвет бронха и перибронхиально с поздним метастазированием в регионарные лимфоузлы и редко дает отдаленные метастазы. Бронхопластическая операция при карциноиде крупного бронха позволяет сохранить легкое с хорошим отдаленным результатом.

Органосохраняющие операции являются более предпочтительными для хирургов, которые имеют дело со злокачественными опухолями различной локализации. Преимущества очевидны: радикальное вмешательство в сочетании с сохранением функции оперированного органа. Особое значение они приобретают в хирургии рака легкого. Во всем мире торакальные хирурги стремятся при выполнении операции по поводу рака легкого сохранить здоровую долю (или две доли при вмешательстве на правом легком) [1, 3-8]. Объясняется это двумя причинами: во-первых, тем, что пневмонэктомию – это инвалидизирующая операция, которая приводит к значительному снижению качества жизни пациента; во-вторых, непереносимостью пневмонэктомии у пациентов с низкими резервами дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В некоторых случаях, например когда опухоль по главному бронху распространяется на бифуркацию трахеи, радикальное вмешательство возможно только в объеме пневмонэктомии в сочетании с клиновидной или циркулярной резекцией бифуркации трахеи [2, 8]. При этом низкие функциональные резервы пациента могут стать непреодолимым препятствием на пути радикального лечения. В отдельных случаях (при раке верхнедолевого бронха справа) даже при распространении опухоли на бифуркацию трахеи можно избежать пневмонэктомию и выполнить верхнюю лобэктомию справа с краевой резекцией карины проксимальнее опухоли и формированием

анастомоза между промежуточным бронхом и оставшейся частью бифуркации трахеи [5]. Сравнительный анализ пневмонэктомии и лобэктомии с бронхопластикой показал, что последняя не уступает в отношении возможности выполнения расширенной лимфодиссекции, при этом показатели послеоперационной летальности и количества осложнений более низкие по сравнению с пневмонэктомией. Пятилетняя выживаемость при обоих вмешательствах одинакова, а у группы больных с сердечно-сосудистой патологией она выше после выполнения бронхопластической лобэктомии [6]. Удельный вес бронхопластической лобэктомии при раке легкого остается низким в сравнении с пневмонэктомией в связи с более сложной хирургической техникой этого вмешательства и частым распространением опухоли с долевого бронха на правую (или левую) ветвь легочной артерии. В таких случаях при ограниченной инвазии легочной артерии возможно выполнение ее краевой или циркулярной резекции. Прямым показанием к выполнению бронхоангиопластических операций (лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов и легочной артерии) является непереносимость пневмонэктомии. Немногочисленные сообщения об этих вмешательствах [3, 4, 7] могут свидетельствовать об их технической сложности.

Ниже представлено описание клинических наблюдений пациентов, которым были проведены бронхопластические вмешательства в сочетании с резекцией легочной артерии.

Клинические наблюдения

1. Пациент П., 75 лет, поступил 17.01.2016 в торакальное отделение Киевского городского клинического онкологического центра, которое является клинической базой кафедры онкологии НМУ имени А.А. Богомольца, с жалобами на сухой кашель, кровохарканье,

одышку при физической нагрузке в течение последних 2 мес. До поступления пациент был проконсультирован и обследован в Национальном институте рака. При фибробронхоскопии (ФБС) выявлена карцинома верхнедолевого бронха левого легкого с обтурацией устья бронха. На компьютерной томограмме органов грудной полости (КТ ОГП) – картина опухоли верхней доли левого легкого с инвазией верхнедолевого бронха и интимным прилеганием опухоли к левой ветви легочной артерии с возможной инвазией (рис. 1).

Из анамнеза: 20 лет назад пациенту была выполнена верхняя лобэктомия справа по поводу опухоли верхней доли правого легкого. Данные гистологического исследования опухоли получить не удалось, так как выписка из истории болезни пациентом утеряна. В Национальном институте рака ему предложили химиолучевую терапию, поскольку выполнить левостороннюю пневмонэктомию (необходимую при таком расположении опухоли) невозможно (справа отсутствует верхняя доля). Мы рекомендовали левостороннюю торакотомию с интраоперационной ревизией, по возможности – с выполнением реконструктивной органосохраняющей операции (рис. 2).

26.01.2016 пациенту выполнена левосторонняя боковая торакотомия. При ревизии выявлено, что опухоль локализована в корне верхней доли легкого, не переходит на нижнюю долю и отсутствует инвазия междолевой борозды. После разделения междолевой борозды, лигирования и пересечения артерий переднего и заднеапикального сегментов верхней доли выявлена инвазия устья артерии лингулярных сегментов верхней доли. Обработана вручную и пересечена верхняя легочная вена. После этого выполнена циркулярная резекция левого главного бронха и нижнедолевого бронха в зоне его деления на бронх шестого сегмента и ствол базальных сегментов (рис. 3).



Р.И. Верещако



И.А. Сухин



А.А. Пискорский

Это позволило, отведя бронхиальную манжету (из резецированного участка бронхов), выполнить краевую аппаратную резекцию легочной артерии в зоне опухолевой инвазии в пределах неизменной стенки сосуда (макроскопически) (рис. 4).

После завершения анастомоза последний был проверен на герметичность, и восстановлена вентиляция нижней доли левого легкого (рис. 5).

При осмотре удаленной верхней доли легкого хорошо видна опухоль в просвете резецированной легочной артерии и устье верхнедолевого бронха (рис. 6).

В послеоперационном периоде пациенту потребовалось регулярное проведение ФБС с санационной целью, так как он – курильщик со стажем, что явилось причиной обильного выделения мокроты, которую больной

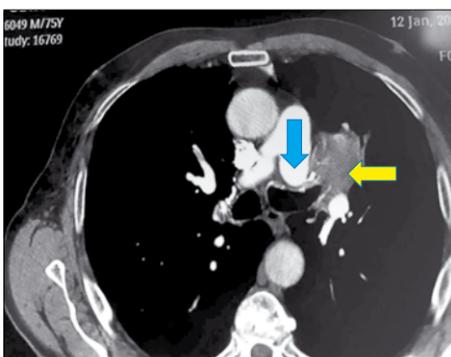


Рис. 1. КТ ОГП пациента П. Белая стрелка указывает на опухоль верхней доли левого легкого, обтурирующую верхнедолевого бронха, черная – на контрастированную левую легочную артерию

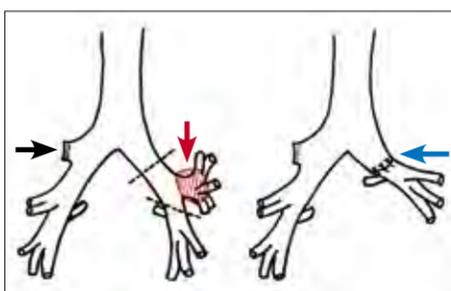


Рис. 2. Схема предложенной пациенту П. операции. Черная стрелка указывает на культю верхнедолевого бронха справа после перенесенной ранее лобэктомии, красная – на опухоль верхнедолевого бронха слева, пунктирные линии обозначают границы резекции бронхиального дерева с последующим анастомозом (синяя стрелка)

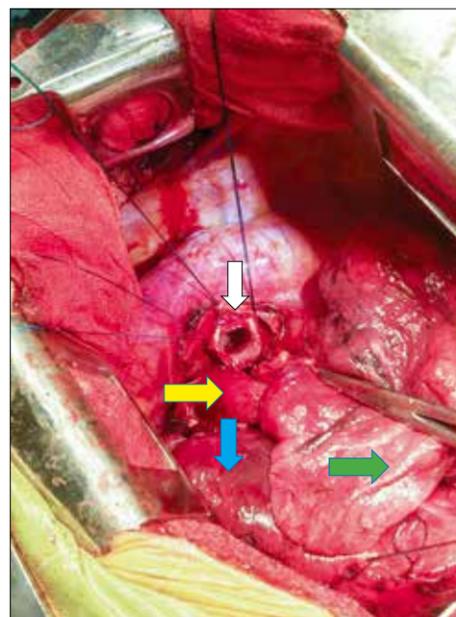


Рис. 3. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на пересеченный циркулярно левый главный бронх, желтая – на левую легочную артерию, синяя – на верхнюю долю легкого, зеленая – на нижнюю долю

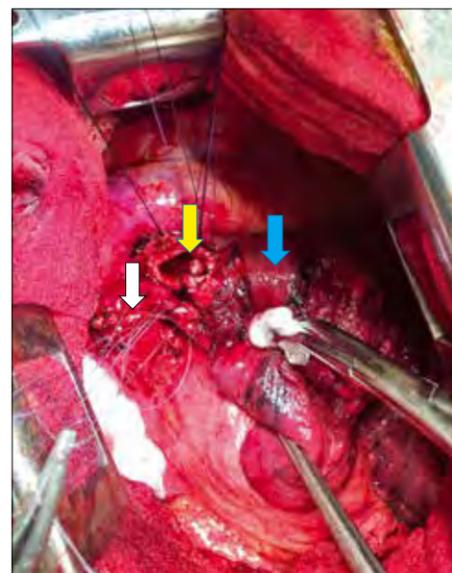


Рис. 4. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на зону резекции левой легочной артерии (просвет сосудов, идущих к нижней доле, сохранен), желтая стрелка – на формируемый анастомоз между культей левого главного бронха и сегментарными бронхами оставшейся нижней доли легкого (синяя стрелка)

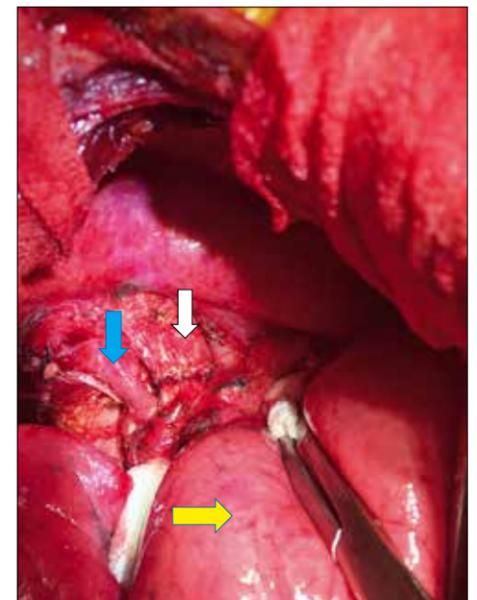


Рис. 5. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на бронхиальный анастомоз, синяя – на резецированную левую легочную артерию, желтая – на хорошо вентилируемую нижнюю долю легкого



Рис. 6. Удаленная верхняя доля левого легкого: белая стрелка указывает на опухоль в устье верхнедолевого бронха, желтая – на опухоль в резецированном участке левой легочной артерии

в первую неделю после операции не мог самостоятельно откашлять. Да и излишняя нагрузка на бронхиальный анастомоз, вызываемая кашлем, в первые две недели после операции нежелательна (рис. 7).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома легкого G2, метастазы в медиастинальных лимфоузлах и узлах корня легкого, а также в узлах, взятых из корня нижней доли, отсутствуют (pT2N1M0). Срезы бронхиального дерева и легочной артерии абластичны. На 22-е сутки после операции пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой. Рентгенография органов грудной клетки проведена перед выпиской (рис. 8).

Послеоперационная химиотерапия больному не требовалась. Регулярно проходит обследование, данных о рецидиве заболевания нет.

2. Пациентка Т., 30 лет, обратилась в клинику кафедры онкологии НМУ имени А.А. Богомольца на базе Киевской клинической

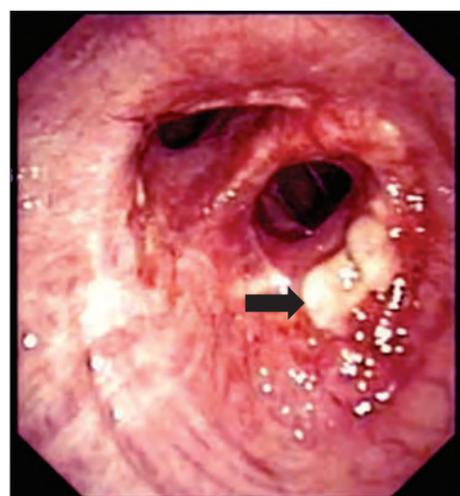


Рис. 7. Эндофото анастомоза левого главного бронха и сегментарных бронхов нижней доли легкого через 3 недели после операции. Стрелка указывает на налет фибрина по линии шва



Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента П. в прямой проекции. С обеих сторон отсутствуют верхние доли легкого (интервал удаления – 20 лет)

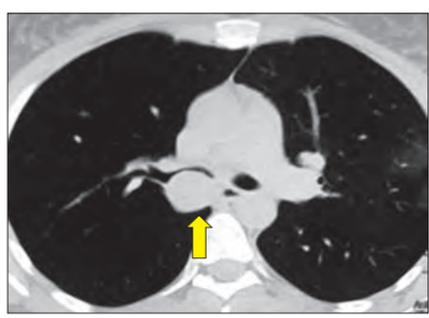
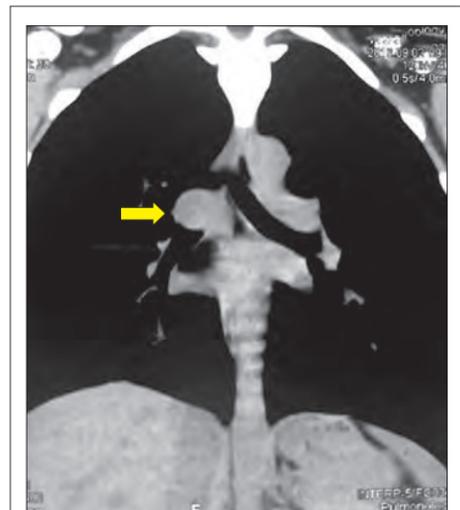


Рис. 9. КТ ОГП пациентки Т. Стрелка указывает на опухоль правого главного бронха

больницы железнодорожного транспорта № 3 в сентябре 2016 г. Жалобы на кашель, периодически – с гнойной мокротой, одышку при умеренной физической нагрузке. До обращения была обследована (КТ ОГП, ФБС; рис. 9 и 10) в одном из лечебных учреждений г. Киева. У пациентки была диагностирована злокачественная опухоль (карциноид) правого главного бронха. Ей предложили операцию – пневмонэктомию справа. От этого варианта лечения пациентка отказалась. Мы рекомендовали органосохраняющую операцию (рис. 11).

19.09.2016 из правостороннего бокового торакотомного доступа мы выполнили циркулярную резекцию правого главного бронха, отступив одно полукольцо от кила (проксимальная граница), и в зоне деления правого главного бронха на верхнедолевой и промежуточный бронхи (дистальная граница) (рис. 12-14).

На этом этапе операции осуществлялась односторонняя (левое легкое) вентиляция. После циркулярной резекции правого главного бронха сформирован анастомоз между бифуркацией трахеи, верхнедолевым и промежуточными бронхами (рис. 15 и 16). Вентиляция правого легкого восстановлена в полном объеме. Выполнен эндоскопический контроль анастомоза (рис. 17).

Из особенностей: опухоль не выходила за пределы правого главного бронха, регионарные лимфоузлы были не изменены, в правом легком скопилось значительное количество слизисто-гнойной мокроты (санация во время операции).

Послеоперационный период протекал без осложнений. 6.09.2017 была выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки (рис. 19).

ПГЗ: атипичный карциноид правого главного бронха, срезы бронха абластичны, метастазов в регионарных лимфоузлах не выявлено.

Больная регулярно проходит контрольное обследование (рентгенография органов грудной клетки, ФБС), данных о рецидиве заболевания нет.



Рис. 10. Эндофото, выполненное во время фибробронхоскопии пациентки Т. Просвет правого главного бронха обтурирован опухолью, исходящей из мембранозной части бронха

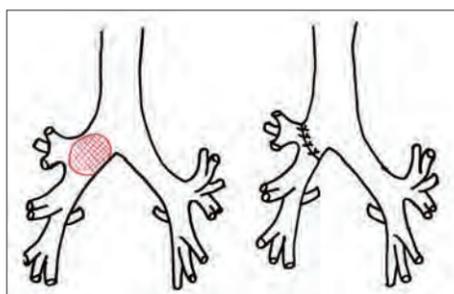


Рис. 11. Схема органосохраняющей операции, предложенной пациентке Т.

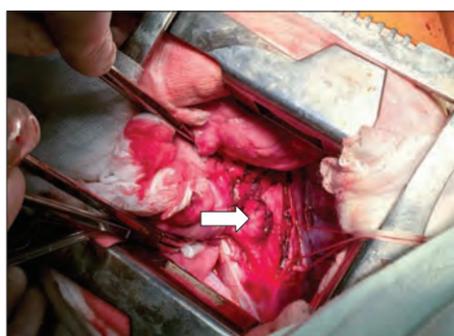


Рис. 12. Интраоперационное фото: стрелка указывает на опухоль правого главного бронха

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют необходимость персонализированного подхода в хирургическом лечении онкологической патологии. Особенно это важно при операциях на легких, поскольку от этого зависит сохранение дыхательной функции пациента, как это было в случае с молодой женщиной. Предложенная ей пневмонэктомию также была радикальной с онкологической точки зрения, но у 30-летней пациентки она привела бы к значительному снижению функции внешнего дыхания, ограничению физической активности с ухудшением качества жизни, а в последующем – к развитию сердечной недостаточности.

В случае с пациентом, описанном в первом клиническом наблюдении, выполненная операция была радикальной с онкологической точки зрения, позволила сохранить здоровую нижнюю долю левого легкого и не допустить снижения качества жизни пациента. При этом удалось избежать химиолучевого лечения по паллиативной программе с пессимистическим прогнозом.

Выводы

1. Персонализированный подход к проведению сложных реконструктивных операций в торакальной онкохирургии, как и в медикаментозном лечении опухолей, позволяет у определенной группы больных достичь онкологической радикальности и при этом сохранить высокое качество их жизни.

2. Проведение таких операций возможно только в подразделениях, медицинский персонал которых имеет высокую квалификацию и достаточный опыт их выполнения.

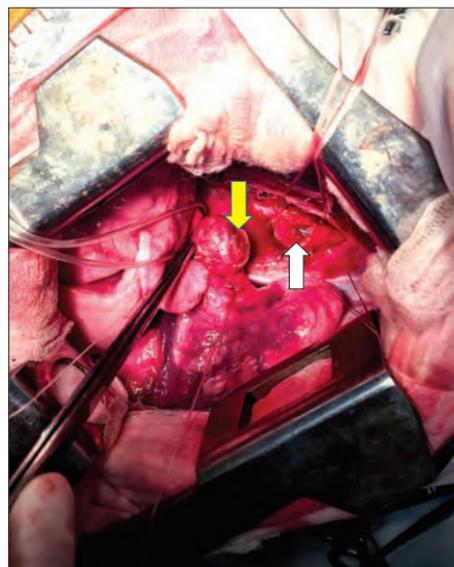


Рис. 13. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на пересеченный у кила правый главный бронх, желтая – на опухоль в просвете отсеченного правого главного бронха

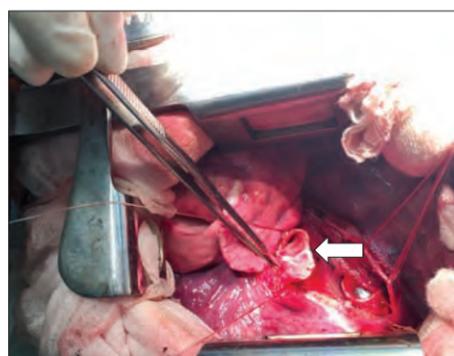


Рис. 14. Интраоперационное фото: правый главный бронх с опухолью удален, стрелка указывает на устья верхнедолевого и промежуточного бронхов, шпора между ними сохранена

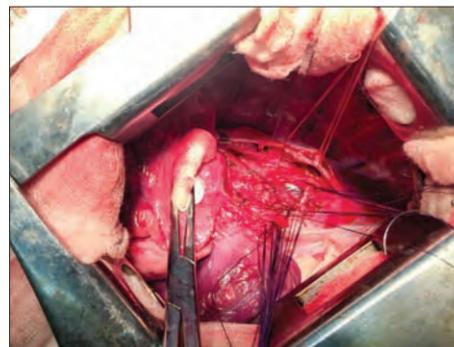


Рис. 15. Интраоперационное фото: этап наложения анастомоза между бифуркацией трахеи и верхнедолевым и промежуточными бронхами

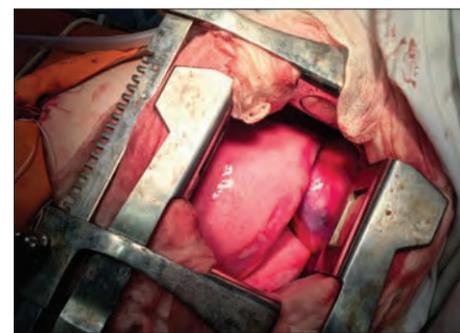


Рис. 16. Восстановлена вентиляция правого легкого



Рис. 17. Эндофото вновь созданной бифуркации трахеи. Стрелка указывает на анастомоз кила трахеи с верхнедолевыми и промежуточными бронхами



Рис. 18. Макропрепарат удаленной опухоли правого главного бронха



Рис. 19. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Т. в прямой проекции на 7-е сутки после операции

Литература

- Berthet J.P., Parada M., Jimenez M.J., Molins L., Gomez-Caro A. Extended sleeve lobectomy: one more step toward avoiding pneumonectomy in centrally located lung cancer // *Ann Thorac Surg*, 2013. – Vol. 96. – № 6. – P. 1988-97.
- Eichhorn F., Storz K., Hoffmann H., Muley T., Dienemann H. Sleeve pneumonectomy for central non-small cell lung cancer: indications, complications, and survival // *Ann Thorac Surg*, 2013. – Vol. 96. – № 1. – P. 253-258.
- Gomez-Caro A., Garcia S., Jimenez M.J., Matute P. et al. Lung sparing surgery by means of extended broncho-angioplastic (sleeve) lobectomies // *Arch Broncopneumol*, 2011. – Vol. 47. – № 2. – P. 66-72.
- Ibrahim M., Maurizi G., Venuta F., Rendina E.A. Reconstruction of the bronchus and pulmonary artery // *Thorac Surg Clin*, 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 337-347.
- Kaya S.O., Sevinc S., Ceylan K.C., Usluer O., Unsal S. One-stoma carinoplasty: right upper sleeve lobectomy with hemicarintomy for resection of right-tracheo-bronchial-angle tumors // *Tex Heart Inst J*, 2013. – Vol. 40. – № 4. – P. 435-438.
- Schirren J., Schirren M., Passalacqua V., Bolukbas S. Pneumonectomy: an alternative to sleeve resection in lung cancer patients? // *Chirurg*, 2013. – Vol. 84. – № 6. – P. 474-478.
- Sun Y., Zheng H., Chen Q. et al. Triple plasty of bronchus, pulmonary artery, and superior vena cava for non-small cell lung cancer // *Ann Thorac Surg*, 2013. – Vol. 95. – № 2. – P. 420-424.
- Yang H., Ma S., Shen L., Chen K. The evaluation of pneumonectomy and bronchoplasty lobectomy in the treatment of non-small cell lung cancer: a report of 64 cases // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012. – Vol. 15. – № 4. – P. 218-222.

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє
найбільш комплексний
біомаркерний аналіз пухлин у світі:¹

» Клінічно значимі біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше 120 тисяч наукових публікацій

» Мультитехнологічний метод визначає 55 асоціацій «лікарський засіб/ціль»

» Складені профілі більше 70 000 пухлин



www.ua.amaxa-pharma.com
www.caris-amaxa.com
www.carislifesciences.com



СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД

Пацієнтів із певними типами злоякісних пухлин часто лікують однаково, без урахування індивідуальних особливостей

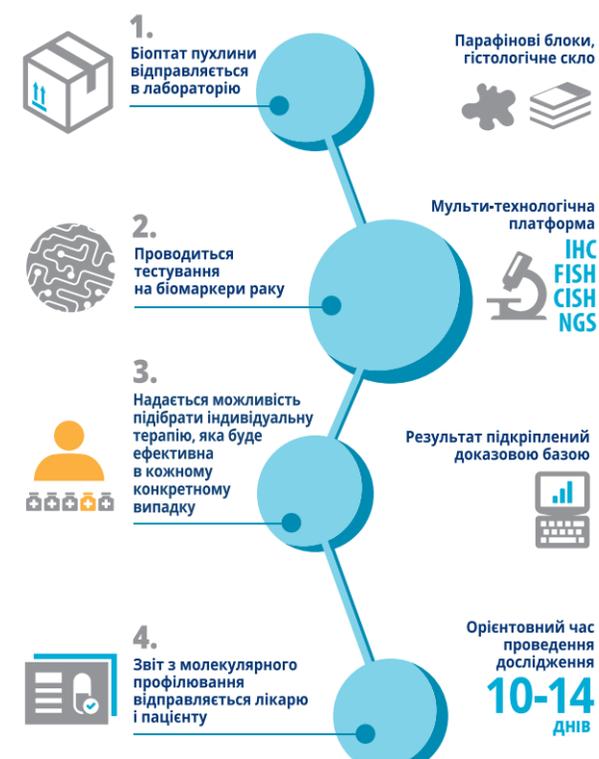
50%²
Але для багатьох хворих перший курс стандартної терапії не надає бажаного ефекту

ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси



Молекулярне профілювання визначає біомаркери



ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ



Амакса Фарма - надійний партнер у лікуванні онкологічних захворювань



Доцетаксел Амакса® (Доцетаксел)

Лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку предміхурової залози, аденокарциноми шлунку, раку голови та шиї.³

Паклітаксел Амакса® (Паклітаксел)

Лікування раку яєчників, раку молочної залози, прогресуючого недрібноклітинного раку легенів, саркоми Капоші хворих на СНІД.⁴

Гемцитабін Амакса® (Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.⁷

Епірубіцин Амакса® (Епірубіцину гідрохлорид)

Лікування карциноми молочної залози, прогресуючого раку яєчників, прогресуючого раку шлунку, прогресуючого дрібноклітинного раку легенів, прогресуючої саркоми м'яких тканин.⁹

Іринотекан Амакса® (Іринотекан)

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком. З метастатичним колоректальним раком, що супроводжується експресією рецептора епідермального фактору росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію. Як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.⁴

Оксаліплатин Амакса® (Оксаліплатин)

Застосовується для ад'ювантної терапії III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини, для лікування метастатичного колоректального раку.⁵

ЗОЛТА (Золедронова кислота)

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів із злоякісними пухлинами на пізніх стадіях. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.⁸

Доксорубіцин Амакса® (Доксорубіцину гідрохлорид)

Лікування дрібноклітинного раку легенів (ДКРЛ), раку молочної залози, рецидивуючої карциноми яєчників, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, розповсюдженої або рецидивуючої карциноми ендометрію. Внутрішньоміхурова профілактика рецидиву поверхневої карциноми сечового міхура.¹⁰

2015 Caris Life Sciences. Всі права захищені. TN9237 2015. ¹ Von Hoff et al. J Clin Oncol (suppl. abstr 4013). www.carislifesciences.com ² VCU Massey Cancer Center, Prince of Wales Hos (NCT02678754) ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доцетаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 04.02.2016 №65, Реєстр. Посв. №UA/14900/01/01 від 04.02.2016). Аквіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. ⁴ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Паклітаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №436, Реєстр. Посв. №UA/15145/01/01 від 12.05.2016). Аквіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. ⁵ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оксаліплатин Амакса® (Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №195, Реєстр. Посв. №UA/14965/01/01 від 16.03.2016). Аквіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. ⁶ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Іринотекан Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.08.2017 №920, Реєстр. Посв. №UA/16215/01/01 від 09.08.2017). Селл фарм ГмбХ. Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина. ⁷ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гемцитабін Амакса® (Наказ МОЗ України від 06.04.2016 №320, Реєстр. Посв. UA/15059/01/02 від 06.04.2016). Аквіда ГмбХ. Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина. ⁸ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Золта Амакса® (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 №610, Реєстр. Посв. №UA/15207/01/01 від 21.06.2016). Лабораторіос Нормон С.А. Ронда де Вальдекаррісо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Іспанія. ⁹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Епірубіцин Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.08.2017 №920, Реєстр. Посв. №UA/16213/01/01 від 09.08.2017). Селл фарм ГмбХ. Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина. ¹⁰ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доксорубіцин Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.08.2017 №920, Реєстр. Посв. №UA/16213/01/01 від 09.08.2017). Селл фарм ГмбХ. Феодор-Лінен-Штрассе 35, 30625 Ганновер, Німеччина. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

