ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я України Видавничий дім

№ 4 (40)
жовтень 2015 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Подія

VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины: опираясь на прошлое, глядя в будущее

Читайте на сторінці **3**

Академик НАН Украины

Василий Чехун

Украинские, литовские и белорусские ученые объединяют усилия в изучении противоопухолевых вакцин

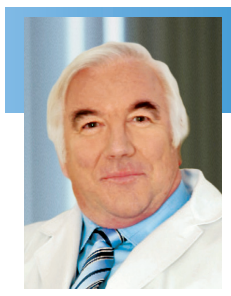
Читайте на сторінці **14**

Профессор

Marko Babjuk

Новое в диагностике и лечении опухолей предстательной железы

Читайте на сторінці **29**



Доктор медицинских наук, профессор

Игорь Горпинченко

Сексуальная реабилитация онкологических пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы

Читайте на сторінці **30**

Доктор медицинских наук, профессор

Олег Котенко

Новые хирургические технологии в лечении опухоли Клацкина

Читайте на сторінці **36**

Мир ждет его

Его мир не должен зависеть от дефицита железа.
Его мир должен принадлежать его семье, внуку и любимым делам.
Ваш выбор ферротерапии может определить, каким будет его мир.
Феринжект® эффективно восстановит его уровень железа
и возвратит к прогулкам с внуком как можно быстрее.[1–3]

ФЕРИНЖЕКТ®
Железа карбоксимальтоза

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. Действующее вещество: 1 мл раствора содержит 180 мг железа карбоксимальтозы, что эквивалентно 50 мг железа. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций и инфузий. **Фармакологическая группа.** Антианемические средства для парентерального введения. Препараты железа (III). Код АТС B03AC01. **Показания.** Феринжект® применяют при железодефицитных состояниях пациентам, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа или в случае их неэффективности. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например микроцитарная анемия; наличие признаков перенасыщения организма железом или нарушения процесса утилизации железа. **Фармакологические свойства.** Феринжект® содержит железо в стабильном комплексе легкоусвояемого железа, благодаря чему количество слабосвязанного железа (также известного как неустойчивое и свободное железо) очень невелико. Эти уникальные свойства карбоксимальтозного комплекса позволяют ввести высокие терапевтические дозы железа быстро и безопасно. **Побочные реакции.** Головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, реакции в месте введения препарата, тошнота. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/13356/01/01 от 22.11.2013. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на конференциях, семинарах и симпозиумах по медицинской тематике.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. 2. Evstatiev R. et al. Gastroenterology 2011; 141:846–53. 3. Kulnigg S. et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182–92.

Vifor Pharma Takeda

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

FERI-FPA-012015-4

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

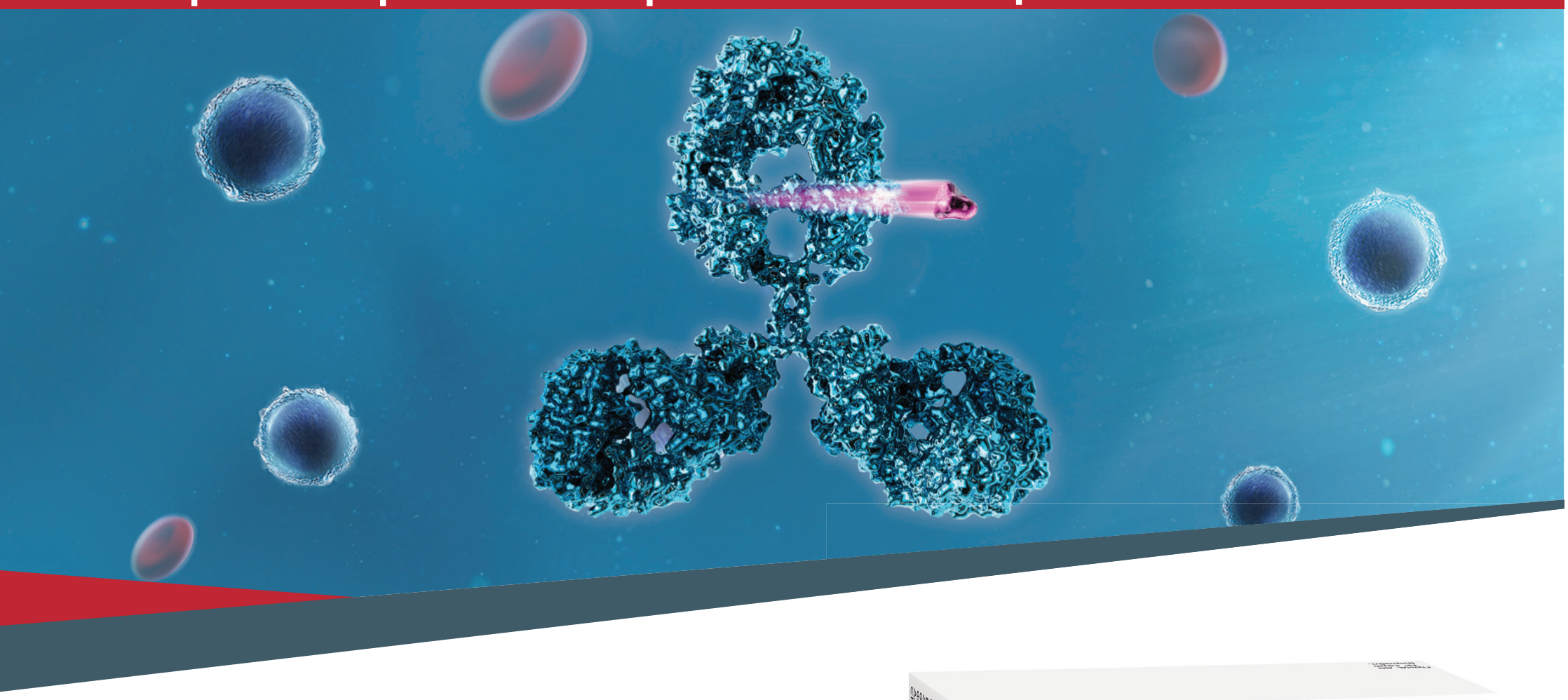
*Наклад із 15.08.2014 р. і 3000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 5 разів на рік

ГАЗИВА®

обинутузумаб

ГАЗИВА® — моноклональное антитело, показавшее более высокую эффективность в сравнении с препаратом Мабтера® в терапии первой линии хронического лимфолейкоза[1-3]



- Препарат ГАЗИВА® в комбинации с хлорамбуцилом показал высокую эффективность в первой линии терапии ХЛЛ у пацинтов с сопутствующей патологией (медиана выживаемости без прогрессирования составила 29,2 месяца vs 15,4 месяца в группе Мабтера® + хлорамбуцил)[1]
- ГАЗИВА® — первое гликоинжиниринговое анти-CD20 моноклональное антитело II типа, для которого характерна более выраженная антитело-зависимая клеточная цитотоксичность в сравнении с препаратом Мабтера®[2,3,4]
- Препарат ГАЗИВА® имеет изученный профиль безопасности, что позволяет применять его даже у пациентов с ХЛЛ и сопутствующей патологией[2,3]

Газива®

Действующее вещество: обинутузумаб. **Лекарственная форма:** Концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон содержит 1000 мг обинутузумаба, что соответствует концентрации перед разведением 25 мг/мл. **Механизм действия:** Обинутузумаб — это гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело II типа подкласса IgG1, полученное с помощью гликоинжиниринга. Оно специфически атакует внеклеточную петлю трансмембранного антигена CD20 на поверхности незлокачественных и злокачественных пре-В и зрелых В-лимфоцитов, но не на поверхности гематопоэтических стволовых клеток, про-В-лимфоцитов, нормальных клеток плазмы или других нормальных тканей. Гликоинжиниринг Fc-участка обинутузумаба приводит к более высокой аффинности рецепторов FcγRIII иммунных эффекторных клеток, таких как природные клетки-киллеры (NK), макрофаги и моноциты, по сравнению с антителами, которые не подвергались гликоинжинирингу. Обинутузумаб как антитело, подвергавшееся гликоинжинирингу, характеризуется повышенной антителозависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) по сравнению с антителами, не подвергавшимися гликоинжинирингу, в эквивалентных дозах. **Показания:**Препарат Газива® в сочетании с хлорамбуцилом показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), ранее не получавшими лечение, и с сопутствующими заболеваниями, что не позволяет проведение терапии на основе флударабина в полных дозах. **Противопоказания:** Реакции повышенной чувствительности к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу. ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.*** Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. ***Фармакокинетические взаимодействия.*** Обинутузумаб не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450 (CYP450), уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УГТ) и переносчиков, таких как Р-гликопротеин. Учитывая это, фармакокинетическое взаимодействие с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием этих ферментных систем, не ожидается. ***Фармакодинамические взаимодействия.*** Проводить вакцинацию живыми противовирусными вакцинами во время лечения и до восстановления уровня В-лимфоцитов не рекомендуется из-за иммуносупрессивного эффекта обинутузумаба. Комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом может усиливать нейтропению. **Способ применения и дозы:** *Профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛП):* С целью снижения риска развития синдрома лизиса опухоли у пациентов с высоким уровнем лимфоцитов в периферической крови (>25×10⁹/л) рекомендуется провести профилактику с адекватной гидратацией и применением урикостатика (например, аллопуринола) за 12-24 часа до начала терапии. *Профилактика и премедикация для предупреждения инфузионных реакций (ИР):* Во время инфузии препарата Газива® может развиваться гипотензия как симптом инфузионной реакции. Поэтому может быть целесообразным воздержание от применения антигипертензивных препаратов в течение 12 часов до начала лечения, в течение всего времени проведения инфузии препарата Газива®, а также в течение первого часа после введения препарата. *Премедикация, которую необходимо проводить перед инфузией препаратом Газива® с целью снижения риска развития инфузионных реакций.* **Цикл 1 (день 1, 2):** ГКС (завершить не менее, чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®); пероральный анальгетик/антипиретик, антигистаминный препарат (не менее, чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). **Цикл 1 (день 8, 15), циклы 2-6 (день 1):** *пациенты с ИР 3-й степени тяжести после предыдущей инфузии; пациенты с уровнем лимфоцитов крови >25×10⁹/л перед началом следующего этапа лечения.* Внутривенный кортикостероид (завершить не менее, чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®). *Все пациенты.* Пероральный анальгетик / антипиретик (минимум за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). *Пациенты с ИР (1-й степени или тяжелее) после предыдущей инфузии.* Антигистаминный препарат (не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). ***Доза.*** **Цикл 1:** Рекомендуемая доза Газива® составляет 1000 мг, которую вводят в течение 1-го дня, 2-го дня, 8-го дня и 15-го дня первого 28-дневного цикла лечения. Необходимо подготовить 2 инфузионных пакета для проведения инфузий в 1-й и 2-й дни (100 мг для 1-го дня и 900 мг для 2-го дня). Если при вводе первого пакета не возникало необходимости изменять скорость или прерывать инфузию, второй пакет можно ввести в тот же день (перерыв во введении дозы не требуется, повторная премедикация не требуется), при условии обеспечения достаточного времени, надлежащих условий и медицинского наблюдения в течение всей инфузии. Если при введении первых 100 мг возникла необходимость изменения скорости или прерывания инфузии, второй пакет раствора следует вводить на следующий день. Циклы со 2-го по 6-й: Рекомендуемая доза Газива® составляет 1000 мг, которую вводят в 1-й день. ***Продолжительность лечения.*** Шесть лечебных циклов продолжительностью 28 дней каждый. ***Отложенные или пропущенные дозы.*** Если запланированная доза препарата Газива® не была введена, её необходимо ввести как можно быстрее и не ждать следующей запланированной дозы. Планируемый лечебный интервал между дозами препарата Газива® необходимо выдерживать. *Модификация дозы во время лечения.* Уменьшать дозы препарата Газива® не рекомендуется. ***Способ введения.*** Препарат Газива® предназначен для внутривенного введения. После разведения препарат вводят в виде внутривенной инфузии через инфузионную систему. Препарат Газива® нельзя вводить как быструю инъекцию или болюсно. ***Инструкции по разведению.*** Раствор препарата Газива® должен готовить медицинский работник, соблюдая правила асептики. Не встряхивать флакон. Набирают 40 мл концентрата из флакона и разводят в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ), в котором содержится раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Для дифференциации двух инфузионных пакетов для начальной дозы 1000 мг рекомендуется применять мешки различного размера, чтобы отличить дозу 100 мг для 1-го дня цикла 1 и дозу 900 мг для 1-го дня (продолжение) или 2-го дня цикла 1. Чтобы приготовить 2 инфузионных пакета, набирают 40 мл концентрата из флакона и разводят 4 мл в 100 мл из инфузионного пакета из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ), а остальные 36 мл - в 250 мл из инфузионного пакета из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ) (в обоих пакетах содержится раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Четко подписывают каждый инфузионный пакет. Не следует использовать другие растворители, такие как раствор глюкозы (5%). Пакет необходимо осторожно перевернуть несколько раз, чтобы перемешать раствор, но следует избегать чрезмерного пенообразования. Разведенный раствор нельзя встряхивать или замораживать. ***Передозировка.*** Опыт наблюдений за передозировкой препарата у людей отсутствует. В клинических исследованиях препарата Газива® пациентам вводили дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг/инфузию включительно. Частота и интенсивность побочных реакций, о которых сообщалось в этих исследованиях, очевидно, не зависели от дозы. Если у пациента возникает передозировка, необходимо немедленно прервать или сократить инфузию и внимательно наблюдать за пациентом. **Побочные реакции:** инфузионные реакции, нейтропения, тромбоцитопения, инфекции 3 - 5-й степеней тяжести, синдром лизиса опухоли, кардиологические заболевания, лейкопения, артралгия, боль в спине, костно-мышечная боль в груди, гиперурикемия, диарея. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения:** Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать **Категория отпуска:** По рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Газива® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата (приказ МЗ Украины №123 от 06.03.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. РС МЗ Украины № UA/14232/01/01 от 06.03.2015.

1. Goede et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study / Leukemia 2015; 1–3.
2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions / N Engl J Med 2014; 370(12):1101-1110.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Газива® (наказ МОЗ України №123 від 06.03.2015).
4. Mössner E., et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. Blood. 2010 115(22):4393-402.

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

UA.GAZ.15.003

VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины: опираясь на прошлое, глядя в будущее

23-25 сентября в г. Львове состоялось значимое событие – VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины, в работе которого приняли участие более 400 участников. Проведение съезда приурочено к 75-летию Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины – одного из крупнейших центров развития гематологии в нашей стране. Насыщенная научная программа съезда гармонично дополнилась праздничными мероприятиями. Актуальность текущего съезда тем более велика, что предшествующий состоялся целых семь лет назад, и с тех пор накопилось много вопросов, требующих обсуждения и решения.

Кровь, живущая в воспоминаниях, склеивает века.

Эсхил

...Неустанно струится во мраке моих жил, с температурой 36,7, солоноватое на вкус, четыре литра тайны и безостановочного движения.

Эрих Мария Ремарк

На церемонии открытия съезда от гостей из разных регионов Украины прозвучали поздравления в адрес института-юбиляра. Сотрудникам института, внесшим значительный вклад в работу учреждения, были вручены благодарственные грамоты Национальной академии медицинских наук Украины, подписанные президентом НАМН Украины академиком А.М. Сердюком. Приветственную речь от имени **министра здравоохранения Украины Александра Квиташвили** озвучил **представитель департамента здравоохранения МЗ Украины Виктор Степанович Ярошевский**. Как было отмечено в приветственной речи, обсуждение основных проблем отрасли и дальнейших путей ее развития – основные задачи текущего съезда. Важными вопросами сегодняшнего дня являются введение современных методов лечения, решение проблем оказания трансфузионной помощи в условиях боевых действий и вопросов, связанных с дефицитом препаратов крови. Приоритетным является создание самодостаточной структуры службы крови, имплементация в клиническую практику директив Европейского Союза, которые определяют деятельность службы крови. Объединение усилий ведущих специалистов Украины, творческое переосмысление поставленных задач и активное сотрудничество – важный путь к решению текущих проблем отрасли.

С приветственными словами к делегатам съезда обратились представители Департамента здравоохранения Львовской областной и городской государственных администраций, Львовского Национального медицинского университета им. Данила Галицкого. **Директор Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак** пожелал коллегам плодотворной работы во вдохновляющей атмосфере г. Львова.

Работу пленарного заседания открыл **директор Института гематологии и трансфузиологии НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анатолий Сергеевич Тимченко**. Он посвятил свое выступление рассмотрению актуальных проблем, касающихся развития службы крови Украины. Сегодня в нашей стране существует отчетливая нехватка

препаратов крови, система добровольного донорства недостаточно развита, существуют сложности с материально-техническим обеспечением и финансированием. Согласно стандартам ВОЗ на одного жителя страны должно приходиться 15 мл донорской крови. В Украине этот показатель в среднем составляет 8 мл, иногда меньше.

Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, помимо оказания помощи пациентам с заболеваниями крови и ожогами, совершенствует технологии получения белковых препаратов плазмы крови, стабилизирующих растворов на этапах хранения и криоконсервации. В то же время научные разработки, предложенные учреждением, не внедряются по причине отсутствия финансирования: к их числу относится экспериментальный аппарат для фотодинамической вирусинактивации. В то же время каранинизация препаратов крови, которая используется

Профессора П.М. Перехрестенко и В.Л. Новак в президиуме

в Украине, не обеспечивает надлежащего качества плазмы, повышает стоимость изготовления препаратов крови, занимает определенное время. Метод ПЦР для выявления вирусных инфекций в нашей стране не используется. Кроме того, при наличии потенциальных возможностей в Украине не создаются кислородтранспортные препараты на основе модифицированного гемоглобина и перфторана, отсутствует отечественное производство VIII и IX факторов свертывания крови. Активное внедрение современных технологий производства факторов гемостаза, обеспечение их инфекционной и иммунологической безопасности – острая потребность сегодняшнего дня.

По словам докладчика, для улучшения существующей ситуации важно одновременно оптимизировать деятельность учреждений службы крови, обеспечить пропаганду среди населения добровольного донорства (в том числе при поддержке учреждений Красного Креста), организовать рациональное распределение трат и усилий. Важно обеспечить производство препаратов крови и плазмы при более эффективном использовании имеющегося оборудования, а также внедрить современные технологии переработки плазмы. Получение лицензированных препаратов плазмы и в целом приведение материально-технической базы службы крови в соответствие с международными стандартами очень важно, в том числе в контексте европейской интеграции. Актуальной задачей для Украины является строительство и введение в эксплуатацию завода-фракционатора.

Профессор А.С. Тимченко напомнил, что закон МЗ Украины № 440 о секретности данных службы крови, ранее затруднявший контроль над ее работой и анализ ее деятельности, был отменен. Предполагается, что это поможет в принятии адекватных управленческих решений и поможет развитию отрасли.

Развитию трансплантации костного мозга и гемопоэтических клеток крови в Республике Беларусь посвятил свое выступление **руководитель Республиканского центра гематологии и трансплантации костного мозга в г. Минске, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Леонидович Усс**. По его словам, развитие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в Республике Беларусь началось в 1993 г., а повышенное внимание к этой проблеме связано не только с активным развитием трансплантологии в этот период, но и осознанием угроз, связанных с последствиями катастрофы на Чернобыльской АЭС. Понимание актуальности проблемы, а главное, активная поддержка со стороны государства привели к хорошим результатам.

Сегодня Республиканский центр гематологии и трансплантации костного мозга обеспечивает консультативную помощь, цитогенетические, иммунологические, молекулярно-биологические исследования, осуществляет иммунотерапию апластической анемии, программную терапию острого лейкоза, аллогенную и аутологичную трансплантацию костного мозга и стволовых клеток крови. Здесь проводится не только лечебная, но и активная научно-исследовательская работа по десяти основным темам. В его структуру входят 7 клинических подразделений, мощная лабораторная служба, 5 подразделений обеспечения. Большое внимание уделяется повышению квалификации специалистов, в том числе младшего медицинского персонала, – все сотрудники центра проходят обучение в ведущих клиниках Европейского Союза.

На базе центра создана лаборатория сепарации и замораживания костного мозга, организован и

Продолжение на стр. 4.

VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины:

Продолжение. Начало на стр. 3.

функционирует банк стволовых клеток пуповинной крови. Здесь проводится сепарация аутологичного и аллогенного костного мозга, пуповинно-плацентарной крови, криоконсервирование костного мозга и периферических стволовых клеток, криоконсервирование клапанов сердца. В лаборатории клеточных биотехнологий проводится ко-трансплантация аллогенных гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток при онкогематологических заболеваниях, рассеянном склерозе, терапия мезенхимальными стволовыми клетками реакции «трансплантат против хозяина», формирование банка мезенхимальных стволовых клеток. В перспективе планируется внедрение обработки трансплантатов ГСК методом иммуномагнитной сепарации, получение клеточных трансплантатов на основе гепатоцитов, получение и культивирование клеток островков Лангерганса из поджелудочной железы. В лаборатории HLA-типирования используются серологический метод определения HLA I класса, а также молекулярно-генетические методы типирования HLA I и II классов.

Отдельной актуальной проблемой является развитие единого регистра доноров ГСК для выполнения аллогенной трансплантации. Это тем более актуально, что менее 30% пациентов, нуждающихся в трансплантации, имеют родственного донора. Вероятность нахождения подходящего по HLA неродственного донора находится в пределах 1:5000.

С 2009 года в Республике Беларусь началось создание единого регистра доноров костного мозга и стволовых клеток крови, который к началу сентября текущего года насчитывал уже 24 780 потенциальных доноров ГСК. Издан приказ министра здравоохранения об организации лабораторий HLA-типирования в областных станциях переливания крови. В перспективе предполагается кооперация этого регистра с соответствующими регистрами стран СНГ и ЕС.

Докладчик отметил, что пополнение регистра может осуществляться за счет информированного участия добровольцев-волонтеров, которые предоставляют образцы крови для HLA-типирования, доноров, которые приходят на пункты сдачи крови, а также банка пуповинной крови – главного источника ГСК на сегодняшний день. Впервые аллогенная трансплантация от неродственного донора, включенного в белорусский регистр доноров ГСК, была выполнена в 2013 г. С тех пор в Республике Беларусь наблюдается планомерный рост числа трансплантаций от неродственного донора.

Показательны результаты белорусского исследования BEL/HL, в котором приняли участие пациенты с первичной химиорезистентностью и рецидивами лимфомы Ходжкина (ЛХ). Пациентам проведена реиндукция ремиссии с использованием протоколов dexa-BEAM, DHAP, и после достижение полной, частичной ремиссии или стабилизации состояния проведена высокодозовая химиотерапия (BEAM) с аутотрансплантацией ГСК. В случае последующего рецидива проводилась повторная аутотрансплантация либо аллотрансплантация ГСК. За период наблюдения 84,9 мес из 214 пациентов, перенесших трансплантацию, живы 125 (58%), из них 121 (56%) находятся в ремиссии, средняя продолжительность которой в этой группе составляет 78,4 мес. Рецидив/прогрессирование ЛХ наблюдались у 80 (37%) пациентов, из них живы на сегодняшний день 4 (2%) больных.

Состояние и перспективы развития гематологической службы Украины обсудил **главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко.**

Дискуссия. Выступает профессор В.Л. Новак

Профессор А.С. Тимченко и главный гематолог МЗ Украины С.В. Клименко

Профессора Я.И. Выговская и Н.М. Третяк в президиуме

Он напомнил, что конкретные данные, касающиеся работы украинской гематологической службы, распространенности заболеваний крови, кроветворной и лимфоидной тканей, отражены в новом бюллетене «Показники діяльності гематологічної служби України», доступны для ознакомления и анализа.

Говоря о проблемах, с которыми сталкиваются пациенты, С.В. Клименко подчеркнул значимость объединения в конкретных учреждениях всех методов, которые необходимы для обследования и наблюдения за пациентом с тем или иным гематологическим заболеванием. Очевидно, что в настоящее время в Украине необходимо создание единого медицинского пространства из пока что разрозненных структур МЗ, НАМН, НАН и учреждений частной медицины. Также важна функциональная децентрализация структуры гематологической службы, с развитием региональных гематологических центров в сторону их максимальной специализации – с тем, чтобы они становились лидерами и консультационными центрами по определенным нозологиям.

С.В. Клименко напомнил, что в приказе МЗ Украины № 778 обсуждалось увеличение финансирования «Общегосударственной программы борьбы с онкологическими заболеваниями на 2007-2016 гг.» на лечение орфанных онко- и других гематологических заболеваний. В итоге финансирование по этой программе в 2015 г. было увеличено с 104 до 159 млн грн., относительные расходы на лечение онкогематологических заболеваний увеличились с 37 до 40% по сравнению с прошедшим годом. Это недостаточно, но отражает понимание проблемы государством. В то же время не были выделены средства на лечение остальных гематологических орфанных заболеваний, и эта проблема ждет своего решения.

Нуждаются в обновлении клинические протоколы, составленные в 2010 г. Сегодня на подписании в МЗ находятся обновленные клинические протоколы, касающиеся миеломной болезни, хронической миелоидной лейкемии и болезни Гоше. Созданы рабочие группы для разработки протоколов миелодиспластического синдрома, уже работает группа экспертов по созданию протоколов терапии сопровождения.

Длительное время продолжалась дискуссия, касающаяся взаимоотношений, взаимодействия и точек пересечения гематологической и онкологической служб в отношении лечения определенных категорий пациентов. Сегодня эти вопросы согласованы при активной поддержке и содействии онкогематологов Национального института рака.

Сегодня необходимо обновление приказа МЗ Украины, регламентирующего работу гематологической службы Украины, – текущий приказ устарел и не соответствует нынешним потребностям. Сегодня разработан проект нового приказа, но нельзя упускать из вида актуальность утверждения многочисленных дополнений к нему, что является первоочередной задачей, поскольку влияет на целый ряд аспектов, касающихся практической деятельности в медицине.

Важна также модернизация структуры и работы Ассоциации гематологов и трансфузиологов Украины – с тем, чтобы она могла более активно и эффективно отстаивать интересы отрасли. Подчеркивая, как важно не останавливаться на достигнутом, докладчик завершил свое выступление цитатой английского писателя, сэра Терри Пратчетта: «Путь к мудрости действительно начинается с одного шага. Только люди делают ошибку, игнорируя тысячи шагов, следующих за ним».

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Трансфузиология», главный врач Киевского областного центра крови Петр Трофимович Вербицкий посвятил свое выступление рассмотрению путей реформирования службы крови Украины. Он напомнил, что, по данным 2014 г., службу крови Украины представляли 486 субъектов хозяйствования, в том числе 53 центра крови и станций переливания крови, из них 24 областных, а также 349 отделений трансфузиологии, 84 медицинских учреждения, участвующих в сборе крови.

Сегодня служба крови находится в критическом состоянии, что связано с целым рядом факторов. В их числе: отсутствие централизованной системы управления ее учреждениями, неэффективная действующая структура службы крови, совмещающая функции банков крови и заводов по переработке плазмы, крайне ограниченное финансирование, неэффективная система поставки затратных материалов, неэффективный контроль качества компонентов и препаратов крови, которые производятся в Украине, а также материально-технические, кадровые проблемы, проблемы донорства.

Докладчик подчеркнул, что каждая страна должна самообеспечиваться препаратами крови в условиях

опираясь на прошлое, глядя в будущее

собственных существующих донорских ресурсов. Реализация этого требования в нашей стране возможна при соблюдении ряда условий. Необходимо реформирование службы крови: изменение ее существующей структуры за счет создания единой системы с регуляторной функцией на национальном уровне, законодательно утвержденной. Важна разработка основ национальной политики в отношении службы крови Украины, создание четких механизмов управления при одновременном расширении административной и финансовой автономности субъектов, входящих в состав службы. Актуальной задачей является разработка стратегии деятельности службы в условиях ограниченного центрального финансирования, повышение экономической эффективности ее работы. На повестке дня – модернизация центров крови, касающаяся как оборудования, системы контроля качества, так и продуктивности работы персонала, его обучения; привлечение для консультаций зарубежных экспертов. Кроме того, очень актуальна координация деятельности производственной и клинической трансфузиологии; с этой целью предлагается создать соответствующий комитет экспертов при МЗ Украины. Безусловно, часть предложенных мер требует финансирования; кроме того, необходимо определить четкую последовательность действий в пределах стратегического плана на 2016-2018 гг.

По окончании пленарного заседания работа съезда проходила в двух параллельных секциях, на которых соответственно гематологи и трансфузиологи обсуждали актуальные вопросы в своей области.

Заседание секции гематологов открыла **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок**, посвятившая свое выступление рассмотрению новых стратегий лечения больных с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ). Она напомнила, что ключевым при принятии решения о лечении является определение прогноза. В этом году на конгрессе ASCO были представлены результаты разработки всестороннего прогностического индекса для первичных больных ХЛЛ (N. Kutsch, 2015). При его разработке были проанализированы результаты трех исследований GCLLSG с участием 1948 человек со всеми стадиями заболевания. В результате были определены восемь параметров, влияющих на общую выживаемость пациентов с ХЛЛ, которым соответственно были присвоены прогностические баллы. В число основных прогностических параметров вошли: делеция 17p (6 баллов), s-β2m >3,5 мг/л и s-TK <10,0 (по 2 балла), а также мужской пол, наличие делеции 11q, IgHV без мутации, s-β2m >1,7 мг/л – ≤3,5 мг/л, возраст >60, статус ECOG >0 (по 1 баллу).

Сегодня для ХЛЛ изучен ряд мишеней для терапевтического воздействия. В 2014 г. были утверждены четыре новые молекулы для лечения ХЛЛ: обинутузумаб для терапии ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания в комбинации с хлорамбуцилом; идеализиб в комбинации с ритуксимабом при рецидиве ХЛЛ и при ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или TP53 мутацией 1; ибрутиниб при рецидиве ХЛЛ и при ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или TP53 мутацией 2; офатумумаб для ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания в комбинации с хлорамбуцилом или бендамустином.

Новыми и активно обсуждаемыми являются результаты исследования III фазы CLL11, в котором изучалась эффективность и безопасность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом по сравнению с ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом или монотерапией хлорамбуцилом. Хлорамбуцил назначался в дозе 0,5 мг/кг в день 1 и 15, каждые 28 дней, 6 циклов. Обинутузумаб применяли в дозе 1000 мг, дни 1, 8 и 15 (первый цикл), в последующие циклы – в день 1, каждые 28 дней, до 6 циклов. Доза ритуксимаба составила 375 мг/м^2 в 1 день (первый цикл), далее – 500 мг/м^2, день 1, каждые 28 дней, до 6 циклов. Важно, что комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом показала преимущества в сравнении с комбинацией ритуксимаба и хлорамбуцила не только в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), но и по уровню полного ответа и отсутствию минимальной резидуальной болезни у типичных пациентов с ХЛЛ. Так, медиана ВБП в исследуемой группе составила 29,2 мес по сравнению с 15,4 мес в группе, получавшей ритуксимаб и хлорамбуцил. Частота полного ответа в сравниваемых группах составила 20,7 против 7,0 в пользу комбинации с обинутузумабом. Отсутствие признаков минимальной остаточной болезни в сравниваемых группах составило: на уровне крови – 37,7 против 3,3, костного мозга – 19,5 против 2,6. Период времени до начала следующей линии терапии также был выше в группе, получавшей обинутузумаб и хлорамбуцил.

По словам докладчицы, высокая эффективность и растущее разнообразие таргетных препаратов позволяют предположить, что в будущем химиотерапия при ХЛЛ перестанет применяться, полностью уступив свое место персонифицированной биологической терапии.

В работе съезда приняли участие более 400 делегатов

Выставка инновационного оборудования

Выставка профильной литературы

Более подробно о возможностях применения в онкогематологии нового таргетного препарата обинутузумаба рассказал в рамках сателлитного симпозиума **ведущий научный сотрудник отделения гематологии Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины (г. Львов), кандидат медицинских наук Лесь Миронович Лукавецкий**.

Сегодня обинутузумаб (Газива) в комбинации с хлорамбуцилом показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, которые ранее не получали лечения и имеют сопутствующие заболевания, что делает невозможным проведение им терапии флударабином в полных дозах. Актуальность появления обинутузумаба тем более велика, что большинство больных ХЛЛ – лица пожилого возраста с коморбидностью.

Схема введения обинутузумаба предполагает проведение 6 циклов каждые 28 дней в дозе 1000 мг. В связи с высокой активностью обинутузумаба и риском инфузионных реакций при первом введении, разработаны ограничения в скорости инфузии этого препарата. В первый день первого цикла скорость инфузии в течение первых 4 часов должна составлять 25 мг/час. Если пациент нормально переносит введение первых 100 мг препарата, можно продолжить введение остальной дозы (900 мг) в первый день первого цикла. Либо оставшуюся дозу препарата вводят во второй день первого цикла, скорость инфузии при этом составляет 50 мг/час и может увеличиваться каждые 30 мин на 50 мг/час до достижения максимального показателя – 400 мг/час. Общая продолжительность введения первой дозы обинутузумаба должна составлять не менее 8 часов. Далее в первом цикле (дни 8 и 15), а также в циклах 2-6 начальная скорость инфузии составляет 100 мг/час, и может быть увеличена на 100 мл/час каждые 30 мин, до достижения максимального показателя 400 мг/час (V. Goede et al., 2014).

С целью профилактики инфузионных реакций при терапии обинутузумабом обязательно используется премедикация. В начале первого цикла всем пациентам за 60 мин до начала инфузии внутривенно вводят кортикостероиды и за 30 мин – перорально аналгетик/антипиретик и антигистаминный препарат; интенсивность премедикации может изменяться в последующих курсах.

Убедительные доказательства эффективности обинутузумаба были получены в исследовании III фазы CLL11, обновленные результаты которого были опубликованы в текущем году и имеют большое практическое значение. В этом исследовании сравнивали эффективность обинутузумаба и ритуксимаба (как стандарта терапии ХЛЛ) в комбинациях с хлорамбуцилом. В группе, получавшей обинутузумаб и хлорамбуцил, по сравнению с группой, получавшей ритуксимаб и хлорамбуцил, были показаны преимущества в отношении ВБП (медиана ВБП 29,2 против 15,4 мес). В группе, получавшей обинутузумаб и хлорамбуцил, отмечалось снижение риска смерти на 53% по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом и на 82% – снижение риска прогрессирования заболевания (по сравнению с 68% для комбинации хлорамбуцила с ритуксимабом). Инфузионные реакции были более частыми в группе, получавшей обинутузумаб, и преимущественно связаны с первой инфузией. Побочные эффекты при лечении обинутузумабом и хлорамбуцилом были управляемыми и умеренными даже у пациентов с сопутствующей патологией. Кроме того, исследование CLL11 подтвердило, что индукция глубокой ремиссии на фоне терапии обинутузумабом

Продолжение на стр. 6.

VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины: опираясь на прошлое, глядя в будущее

Продолжение. Начало на стр. 3.

изменяет течение ХЛЛ даже у пожилых пациентов, обеспечивает более продолжительный период без терапии и проявлений заболевания.

Главный научный сотрудник отдела клинической иммунологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ирина Викторовна Абраменко посвятила свое выступление рассмотрению механизма действия обинутузумаба. С появлением этого препарата группа терапевтических моноклональных анти-CD20 антител была разделена на два типа. Антитело I типа ритуксимаб широко применяется в терапии лимфопролиферативных заболеваний.

Обинутузумаб представляет собой моноклональное анти-CD20 антитело II типа изотипа IgG1, полученное путем гликоинжениринга. Оно специфически атакует внеклеточную петлю трансмембранного антигена CD20 на поверхности злокачественных и злокачественных пре-В и зрелых В-лимфоцитов, но не на поверхности ГСК, про-В лимфоцитов, нормальных клеток плазмы или других тканей. Какие же преимущества обеспечивает модификация Fc-фрагмента моноклонального антитела (изменение степени гликозилирования, отсутствие остатков фукозы)? Отвечая на этот вопрос, И.В. Абраменко напомнила, что антитела разрушают В-клетки тремя путями: за счет активации антиген-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности либо программируемой гибели клетки. Fc-фрагмент IgG1 взаимодействует с Fc-рецептором на поверхности клетки и с некоторыми белками системы комплемента, приводя к активации клеток иммунной системы. Развитию ответа могут препятствовать недостаточность клеток-эффекторов, системы комплемента или полиморфизм гена рецептора, влияющий на эффективность связывания антигена и антитела. Так, исследование частоты генотипов при обследовании больных В-крупноклеточной диффузной лимфомой показала доминирование низкоаффинных вариантов рецептора (60%), тогда как частота высокоаффинных вариантов составляла всего 8% (Burchard et al., 2013). Модификация Fc-фрагмента молекулы обинутузумаба обеспечивает повышение аффинности его связывания с рецепторами в 10 раз, и натуральные киллеры, моноциты и макрофаги проявляют более выраженную активность. В итоге обинутузумаб приводит к проявлению в 100 раз более выраженной цитотоксичности по сравнению с антителами I типа (Herber et al., 2010).

Вручение благодарственных грамот НАМН Украины

Изменение структуры молекулы привело к изменению основного механизма действия анти-CD20 антитела II типа, сместив акцент с активации цитотоксичности на индукцию программируемой клеточной смерти. Последнюю подразделяют на классический апоптоз, аутофагию, а также пермеабилизацию мембран лизосом (A. Ivanov, S. Beers, C. Walshe et al., 2009). Механизм клеточной гибели путем пермеабилизации мембран лизосом – основной при воздействии обинутузумаба. Он предполагает индукцию гомотипической адгезии клеток. В местах контакта клеток происходит перестройка цитоскелета, накопление лизосом, активация в них окислительных процессов, приводящая к массовому разрушению лизосомальных мембран и гибели клетки.

В итоге важными преимуществами обинутузумаба является независимость от наличия у пациента натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, от уровня экспрессии анти-апоптических молекул (гиперэкспрессия которых проявляется при многих лимфопролиферативных заболеваниях), от низкой аффинности рецептора. Применение обинутузумаба перспективно у пациентов, опухолевые клетки которых резистентны к индукции классического апоптоза (за счет гиперэкспрессии Bcl6 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, гиперэкспрессии Bcl2 при ХЛЛ, лимфоме мантийной зоны, мутации TP53 при ХЛЛ). Кроме того, обинутузумаб следует изучать в комбинации с препаратами, которые способствуют разрушению мембран лизосом (например, винкристином).

В целом программа съезда была насыщенной и очень интересной – все обсуждавшиеся вопросы трудно даже перечислить. На секции гематологов обсуждались подходы к диагностике и терапии различных лимфопролиферативных заболеваний, представлены и обсуждались конкретные клинические случаи. Рассматривались вопросы диагностики, профилактики и лечения инвазивных микозов, развивающихся на фоне лечения основных заболеваний, были представлены международные рекомендации, касающиеся лечения микозов. Говорили о лечении разного рода осложнений, возникающих при лечении гематологических и онкогематологических заболеваний.

Многие доклады на секции трансфузиологов касались решения отдельных аспектов тех глобальных проблем отрасли, которые были отмечены ведущими специалистами в рамках пленарного заседания. Несмотря на общую сложную ситуацию, в некоторых регионах Украины накоплен ценный опыт, который полезен в общем деле реформирования и модернизации украинской службы крови.

Некоторые проблемы на предшествующих съездах не обсуждались, но отвечают острым потребностям текущего времени. В их числе – проблемы военной трансфузиологии, особенности инфузионной и гемотрансфузионной терапии на передовых этапах медицинской эвакуации из зоны боевых действий АТО, инфузионная терапия при огнестрельной травме и политравме.

Интересные доклады с точки зрения узких специалистов представили гости из зарубежных стран. В частности, **Университет г. Удине (Италия) представила Донателла Лондеро**, поделившаяся опытом создания полностью автоматизированной лаборатории для исследования крови доноров и пациентов и современной стратегии итальянских госпиталей в этом вопросе.

И, конечно же, обсуждались и решались многие глобальные организационные вопросы. В рамках съезда состоялось заседание Проблемной комиссии МЗ и НАМН Украины «Гематология и трансфузиология», заседание Совета Всеукраинской общественной организации «Ассоциация службы крови Украины», организационное заседание Украинского научного медицинского общества гематологов и трансфузиологов. Оживленные дискуссии, рабочие совещания ведущих экспертов, обмен опытом и общение в кулуарах – все это важные моменты работы, во многом определяющие продуктивность форума, его работу во имя будущего.

Во второй день съезда в теплой праздничной атмосфере состоялось торжественное заседание, посвященное 75-летию Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, – и мы тоже рады присоединиться к многочисленным поздравлениям!

Во время VI съезда гематологов был принят ряд важных административных решений. Основные итоги работы съезда будут освещены в следующем выпуске тематического номера «Онкология» (№ 5).

Подготовила ***Катерина Котенко***
Фото автора

Програма підтримки пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Всеукраїнська Громадська Організація «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» за сприяння компанії ТОВ «РОШ Україна» проводить програму підтримки пацієнтів, хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, неходжкінські лімфоми та HER2-позитивний рак грудної залози.

Участь у програмі надає можливість пацієнту зменшити вартість лікування за рахунок отримання безкоштовних лікарських засобів.

За детальною інформацією звертайтеся за адресою або за телефоном:
Всеукраїнська Громадська Організація «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями»
03022, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 56
тел.: 067-4895287, 050-4448091
www.lympho.com.ua

Громадська Організація «Центр зі сприяння в поширенні соціальних програм в галузі охорони здоров'я «Рівне право на життя» спільно з Благодійною Організацією «Благодійний фонд «Буду жити» за сприяння компанії ТОВ «РОШ Україна» проводить програму підтримки пацієнтів, хворих на рак кишечника, шлунка, грудної залози, яєчників та рак легень.

Участь у програмі надає змогу пацієнту зменшити вартість лікування за рахунок отримання безкоштовних лікарських засобів.

За детальною інформацією звертайтеся за адресою або за телефоном:
Центр «Рівне право на життя»,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 7
тел. 0800-210-123
www.rakpobedim.com.ua

Резолюция совета экспертов

от 10.07.2015

«Современная онкогематология и биоаналоги: фокус на безопасность»

Сопредседатели:

С.В. Клименко, д.м.н., главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Гематология», заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины» Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев;

И.А. Крячок, д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов Национального института рака, г. Киев

Эксперты:

Н.В. Бездетко, д.м.н., профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета Украины, г. Харьков;

И.С. Дягиль, д.м.н., заведующая отделением радиационной онкогематологии и трансплантации стволовых клеток ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины» Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев;

З.В. Мартина, к.м.н., заведующая отделением радиационной гематологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев;

Н.В. Горяйнова, к.м.н., заместитель директора по научной работе ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», г. Киев;

Л.М. Лукавецкий, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гематологии ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», г. Львов;

В.П. Козлов, к.м.н., заведующий отделением гематологии Одесской областной клинической больницы, г. Одесса;

И.Р. Гартовская, к.м.н., заведующая отделением взрослой гематологии Киевского областного онкологического диспансера, главный внештатный специалист ГУОЗ КОГА по специальности «Гематология», заслуженный врач Украины, г. Киев;

В.В. Парамонов, главный врач Черкасского областного онкологического диспансера, заслуженный врач Украины, г. Черкассы.

Последние десятилетия – время стремительного развития биотехнологий в фармацевтической отрасли и создания с их помощью принципиально новых лекарственных препаратов – инсулинов и их аналогов, эритропоэтинов, низкомолекулярных гепаринов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноклональных антител. Основным отличием биотехнологических лекарственных препаратов (БЛП) является их высокая специфичность по отношению к факторам, связанным с возникновением и развитием болезни, благодаря чему удается достичь высокой клинической эффективности мета-анализов. Данные систематических обзоров и метаанализов убедительно свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности лечения БЛП по сравнению с обычными лекарственными препаратами.

В онкологии БЛП из группы моноклональных антител эффективны даже в случае резистентности ко всем другим химиопрепаратам, применяемым при определенном типе опухоли. Кроме того, таргетная терапия БЛП в большинстве случаев не сопровождается столь значительными побочными эффектами, которые присущи химиопрепаратам. Можно с уверенностью утверждать, что дальнейший прогресс в лечении целого ряда заболеваний, в первую очередь онкогематологических, будет во многом зависеть от возможности применения БЛП, более эффективных и безопасных, избирательно действующих на патологические процессы в организме.

В последнее время на фармацевтический рынок стали выводить новый класс БЛП – биосимиляры. Биосимиляры нельзя отождествлять с генерическими препаратами: так же, как их прототипы – оригинальные БЛП, – биосимиляры характеризуются намного более сложной структурой и технологией производства, чем низкомолекулярные лекарственные препараты, созданные путем химического синтеза, а также гетерогенностью и иммуногенностью.

Генерические препараты могут быть идентичны оригинальному (референтному) лекарственному средству. Биосимиляры структурно подобны референтному лекарственному препарату, но не могут быть полностью идентичны ему.

Полная идентичность аминокислотного состава действующего белка оригинального БЛП и биосимиляра не гарантирует полной идентичности лекарственных препаратов. Любые минимальные изменения технологии производства могут повлечь за собой клинически значимые изменения свойств даже оригинального БЛП, а тем более – замена оригинального БЛП на биосимиляр.

Имеющиеся принципиальные отличия биосимиляров от генерических препаратов требуют принципиально иного подхода к контролю качества, требованиям к регистрации, фармаконадзору и, особенно, к взаимозаменяемости биотехнологических препаратов. Данное положение отражено в международных регуляторных документах (ВОЗ, EMEA, FDA) и нормативных документах МЗ Украины.

Записала ***Катерина Котенко***

Итоги Совета Экспертов

1. Разработать и утвердить при содействии МЗ Украины информационное письмо по результатам заседания Совета Экспертов касательно вопроса применения биосимиляров в онкогематологической практике в Украине. Распространить данное письмо в лечебно-профилактических учреждениях с целью ознакомления и внедрения в клиническую практику приведенных ниже рекомендаций.

2. Рекомендовать регуляторным органам, научно-исследовательским институтам III-IV уровня аккредитации, учреждениям Национальной академии медицинских наук Украины:
   - Информировать врачей, которые принимают решение о применении биосимиляра для лечения пациента, о необходимости основывать свой выбор на данных об эффективности и безопасности применения биоаналогов, полученных в рамках международных рандомизированных клинических исследований, и назначать биосимиляры только согласно зарегистрированным показаниям.
   - Документировать и строго придерживаться инструкций по рапортированию в ГУ «Государственный экспертный центр МЗ Украины» о побочных реакциях лекарственных препаратов, которые возникают во время лечения пациентов с онкогематологической патологией. Особенно в случаях применения биотехнологических препаратов.
   - Информировать врачей о необходимости донесения компанией-производителем биосимиляра данных об эффективности и безопасности применения биосимиляра путем его сравнения с оригинальным биологическим препаратом как на доклиническом уровне, так и на уровне клинических исследований. Учитывать эффективность, иммуногенность и риски применения биоаналогов для каждого заболевания.
   - Информировать врачей о невозможности экстраполяции данных клинических исследований с применением оригинального биологического препарата на биосимиляр по принципу «замещения». В случае замены оригинального биологического препарата на биоаналог обязательно информировать пациента и близких ему лиц о такой замене и возможных последствиях такой замены.
   - Планировать при проведении семинаров, конференций и съездов включение в программу мероприятия информационных блоков, которые освещают проблему биотехнологических препаратов, с целью широкого информирования медицинской общественности относительно появления биосимиляров, их особенностей и отличий от оригинальных биотехнологических препаратов.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

В Украине утверждено новое показание для бевацизумаба

20 августа текущего года согласно приказу Министерства здравоохранения Украины утверждено новое показание препарата Авастин® (бевацизумаб) – рецидивирующий платинорезистентный рак яичников. Ранее это показание было одобрено также Европейским агентством лекарственных средств (EMA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Показание было зарегистрировано на основе результатов исследования AURELIA. В этом исследовании сравнивалась эффективность химиотерапии в монорежиме и химиотерапии с добавлением бевацизумаба. Пациентки были рандомизированы в две группы: одна группа получала химиотерапию (паклитаксел, топотекан или пегилированный липосомальный доксорубицин) и бевацизумаб (10 мг/кг 1 раз в 2 недели), вторая группа получала только химиотерапию. В результате была достигнута первичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования, которая составила 6,7 мес в экспериментальной группе против 3,4 мес в контрольной группе. Также значительные результаты были достигнуты в показателях общей выживаемости: 16,6 и 13,3 мес соответственно.

Авастин® является единственным зарегистрированным в Украине таргетным препаратом, который демонстрирует эффективность у пациентов с платиночувствительным и платинорезистентным раком яичников в первой линии и после рецидива.

Приказом МЗ Украины были также утверждены изменения в инструкции по применению препарата Авастин®. В раздел «Клиническая эффективность» добавлена информация о новых схемах дозирования: в комбинации с карбоплатином и паклитакселом бевацизумаб может использоваться в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в три недели (ранее было зарегистрировано 15 мг/кг 1 раз в 3 недели) в первой линии терапии платиночувствительного эпителиального рака яичников.

Изменения коснулись и ранее зарегистрированного показания, касающегося терапии метастатического колоректального рака. Авастин® в комбинации с химиотерапией на основе фторпиримидинов может назначаться в I, II линиях терапии, а также после прогрессирования заболевания (по результатам исследования TML).

Бевацизумаб нейтрализует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), приводя к снижению васкуляризации опухоли, нормализации не пораженных опухолью сосудов, а также угнетению образования новых сосудов опухоли.

В мировой клинической практике бевацизумаб применяется для лечения семи нозологий, среди которых – метастатический колоректальный рак, распространенный эпителиальный рак яичников (платиночувствительный и платинорезистентный), рак шейки матки, метастатический немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, глиобластома, метастатический рак грудной железы.

LISOD
מרכז רפואי לאונקולוגיה
ЛІКАРНЯ ІЗРАЇЛЬСЬКОЇ ОНКОЛОГІЇ

Мультидисциплинарная онкологическая конференция

30 октября, г. Киев

Организатор мероприятия – больница израильской онкологии LISOD.
Медицинский форум будет посвящен трем важнейшим темам: рак предстательной железы, рак головы и шеи, таргетная терапия и иммунотерапия рака. Цель предстоящего мероприятия – донести до широкой медицинской общественности Украины информацию о последних достижениях в борьбе с такими часто встречающимися заболеваниями, как рак предстательной железы, рак головы и шеи, рак груди и рак желудочно-кишечного тракта.
Для участия в конференции приглашены признанные в мире эксперты: профессор Мишель Болла, г. Гренобль (Франция); профессор Винсент Грегуар, г. Брюссель (Бельгия); профессор Идо Вольф, г. Тель-Авив (Израиль) и другие. Докладчики представят последние результаты клинических испытаний при раке предстательной железы и раке головы и шеи, новое в современных методах лучевой терапии и в лечении рака с применением таргетной терапии и иммунотерапии.

Девиз мероприятия:
«Знание – это единственное сокровище, которое увеличивается, если им делиться».

Место проведения конференции:
отель Hilton Kyiv, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 30.

Регистрация: +38 (050) 351-38-01; k.nata@lisod.ua
или на сайте http://conference.lisod.ua/ru/

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

О Нобелевской премии и не только ... 16

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г. ... 21-23

ОНКОЛОГІЯ

В Украине утверждено новое показание для бевацизумаба ... 8

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины» открывает новое направление помощи пациентам ... 9

Новости ESMO ... 10

Таврийская школа по вопросам онкологии
Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолей разной локализации
И.В. Сокур, А.А. Ковалев, С.И. Коровин и др. ... 11-12

Сочетание кобиметиниба и вемурафениба одобрено в Швейцарии для лечения пациентов с прогрессирующей меланомой ... 13

Украинские, литовские и белорусские ученые объединяют усилия в изучении противоопухолевых вакцин
В. Чехун, Э. Алекнавичюс, И. Залуцкий и др. ... 14-15

Вниманию специалистов
Библиотека онколога ... 25

Публікація останніх даних дослідження FIRST показує переваги за показником виживання фулвестранту над анастрозолом у жінок з ER+ раком грудної залози ... 29

Basket trials: новый принцип организации клинических исследований ... 32-33

В США проводится уникальный исследовательский проект Lung-MAP ... 37

Особенности диагностики и лечения колоректального рака во время беременности
Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов ... 38-39

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Аденокарцинома апендикса: огляд літератури та клінічне спостереження
В.І. Лучків, В.П. Перепелиця, В.С. Хоменко та ін. ... 43

ОНКОХІРУРГІЯ

Новые хирургические технологии в лечении опухоли Клацкина
О.Г. Котенко ... 36-37

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины: опираясь на прошлое, глядя в будущее
В.С. Ярошевский, В.Л. Новак, А.Л. Усс и др. ... 3-6

Резолюция совета экспертов от 10.07.2015
«Современная онкогематология и биоаналоги: фокус на безопасность» ... 7

Рецидивирующая лимфома Ходжкина: стратегии ведения пациентов
F. Montanari, C. Diefenbach. ... 19-20

Анемія при злоякісних захворюваннях: диференціальна діагностика та особливості лікування
В.Л. Матлан ... 26-27

ОНКОУРОЛОГІЯ

Стандарты лечения рака почки в Украине и мире
Э.А. Стаховский ... 17

Новое в диагностике и лечении опухолей предстательной железы
По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины
Р.В. Бахчиев, Е.И. Лукинюк, H. van der Poel и др. ... 28-29

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА

Сексуальная реабилитация онкологических пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы
И.И. Горпинченко ... 30-31

Проблема женских сексуальных дисфункций при новообразованиях матки
С.Н. Мельников ... 39

СОЦІАЛЬНА ІНІЦІАТИВА

Десятилетие добрых дел
«Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» исполняется десять лет
И.А. Крячок, В.И. Юрчишина, М.А. Суркис и др. ... 34-35

ПАМ'ЯТЬ

Память о нем остается во многих сердцах... ... 40

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.Ф. Глузман, д.м.н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», головний отоларинголог МОЗ України

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

О.О. Ковальов, д.м.н., професор, завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

В.Ф. Чехун, д.м.н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Катерина Котенко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Сандул**, **Анна Аксьонова**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Олена Дудко**, **Максим Маліков**, **Ірина Лесько**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Мирослава Табачук**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

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

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

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
Підписано до друку 20.10.2015 р.
Замовлення № . Наклад **12 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины» открывает новое направление помощи пациентам

В ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины» (г. Киев) открыто подразделение торакальной хирургии, ориентированное в первую очередь на помощь пациентам со злокачественными новообразованиями легких, средостения, пищевода и желудка с переходом на пищевод.

Если быть точным, это не столько нововведение, сколько возвращение к прошлому опыту: около 20 лет назад в учреждении функционировало отделение торакальной хирургии. Сегодня благодаря инициативе **директора ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», руководителя отдела хирургии пищевода и реконструктивной гастроэнтерологии, главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения Украины по специальности «Хирургия», доктора медицинских наук, профессора Александра Юрьевича Усенко** это направление работы возобновилось.

Почему именно здесь? На этот вопрос нашему корреспонденту ответил куратор торакального направления, **старший научный сотрудник отдела желудочно-кишечного тракта, хирург-онколог высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук Андрей Владимирович Сидюк**.

– В настоящее время институт обеспечен самым современным оборудованием для диагностики и проведения хирургических вмешательств, здесь накоплен значительный опыт в области миниинвазивной хирургии. В торакальной хирургии будут широко применяться торакоскопические операции, позволяющие с минимальной для пациента травматичностью выполнять в полном объеме сложные хирургические вмешательства, соблюдая все принципы радикализма и абластики. Это передовое направление в хирургии, которое сегодня активно развивается во всем мире.

При поддержке профессора А.Ю. Усенко открыто подразделение на базе отдела хирургии желудочно-кишечного тракта, выделено до 20 коек для пациентов, которым планируется хирургическое вмешательство. Иногородние пациенты, нуждающиеся в длительных диагностических исследованиях, могут быть госпитализированы в отделение дооперационного обследования. В настоящее время открыт поликлинический прием для пациентов, страдающих различными заболеваниями легких, пищевода, желудка с переходом на пищевод и средостения, в первую очередь со злокачественными новообразованиями.

Институт имеет все возможности для обследования пациентов с патологией легких, средостения, пищевода и желудочно-пищеводного соединения согласно мировым стандартам:

- фибробронхо- и фиброгастроскопия с биопсией;
- рентгенография, компьютерная и ультразвуковая диагностика;
- выполнение трансторакальных пункций и видеоторакоскопические исследования.

Специалистами учреждения проводятся радикальные и паллиативные оперативные вмешательства (операции Льюиса, Гарлока, экстирпации пищевода, резекции легких, лобэктомии и пневмонэктомии, бронхопластические вмешательства с резекциями трахеи и бронхов, удалением опухолей средостения, стентированием пищевода).

Торакальный прием ведется в кабинете № 310
консультативно-поликлинического отделения института:
в понедельник, среду и пятницу с 13:00 до 16:00,
во вторник и четверг с 9:00 до 16:00.

Консультация пациентов проводится ведущими специалистами учреждения (докторами и кандидатами медицинских наук) в день обращения в поликлинику.

Телефоны для справок: (044) 408-14-36; (044) 408-15-11.
Подробная информация на сайте: www.surgery.org.ua

Подготовила ***Катерина Котенко***

НОВОСТИ ESMO

25-29 сентября в г. Вене (Австрия) состоялся объединенный конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Европейского онкологического общества (ECCO). На нем озвучены новые научные результаты, касающиеся разных областей онкологии.

Аспирин улучшает выживаемость при всех желудочно-кишечных опухолях

В новом масштабном исследовании показано, что аспирин улучшает выживаемость пациентов с любыми опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Впервые были проанализированы результаты выживаемости пациентов с опухолями ЖКТ разной локализации: ранее подобные данные касались преимущественно колоректального рака.

Результаты исследования на конгрессе ESMO представил его координатор – доктор Martine Frouws из Лейденского университета медицинского центра (г. Лейден, Нидерланды). Ученые проанализировали данные 13 715 пациентов с опухолями ЖКТ, получавших лечение в период 1998-2011 гг.

Ученые смогли показать связь между употреблением аспирина после выявления опухоли и показателем общей выживаемости (ОВ): в исследовании отмечено значительное увеличение ОВ среди пациентов, которые во время лечения принимали аспирин, по сравнению с теми, кто его не принимал. Наиболее распространенными локализациями были опухоли толстой кишки (42,8% больных), прямой кишки (25,4%) и пищевода (10,2%). Медиана наблюдения пациентов составила 48,6 мес, из них 28% наблюдались не менее пяти лет. В общей сложности 30,5% участников исследования использовали аспирин до выявления онкологического заболевания, 8,3% пациентов аспирин был назначен исключительно после диагностики и 61,1% больных не принимали аспирин вообще. У пациентов, которым аспирин был назначен после постановки диагноза, шансы выжить увеличивались в два раза по сравнению с теми, кто не использовал аспирин. Благотворное влияние аспирина на ОВ пациентов с опухолями ЖКТ подтверждено после учета таких факторов, как пол, возраст, стадия опухоли, хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия, сопутствующие заболевания. В отличие от других исследований, при оценке терапии полностью анализировались все назначения каждому конкретному пациенту.

В настоящее время в Нидерландах проводится многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния суточной дозы аспирина (80 мг) на ОВ пожилых пациентов с раком толстой кишки. Ученые надеются на возможность расширить исследование, чтобы включать дополнительные локализации в ЖКТ и представить убедительные доказательства пользы применения аспирина при раке. «Учитывая, что аспирин – финансово доступный препарат с относительно небольшим количеством побочных эффектов, его эффективность при опухолях может оказать существенное влияние на систему здравоохранения» – отметил M. Frouws. Предполагается, что положительный эффект аспирина при опухолях связан с его антитромбоцитарным эффектом. Предполагают, что циркулирующие опухолевые клетки скрываются от иммунной системы с помощью тромбоцитов, которые агрегируются на их поверхности. Подавляя функцию тромбоцитов, аспирин позволяет иммунной системе распознавать и устранять циркулирующие опухолевые клетки.

Более 3/4 онкологических больных не имеют доступа к хирургическому лечению

Более 80% из 15 млн онкологических больных не имеют доступа к безопасному хирургическому лечению. Эти данные, полученные новой глобальной Комиссией, изучающей состояние хирургической помощи при раке, были представлены на конгрессе ESMO.

Эти результаты дополнительно ухудшаются в странах с низким уровнем доходов, где 95% пациентов не получают необходимого лечения. Несмотря на дефицит в доступе к хирургическому лечению рака, развитие этого направления не рассматривается международным сообществом в качестве важнейшего компонента глобальной борьбы против рака. Как сказано в заключении комиссии, в национальных планах борьбы против рака многих стран с низким и средним уровнем дохода на развитие хирургии выделяется минимум средств. В результате менее 5% пациентов в странах с низким уровнем дохода и лишь 22% больных в странах со средним уровнем дохода могут получить доступ даже к самым элементарным онкологическим хирургическим операциям. Многие из бедных стран-членов ЕС также не обеспечивают высокое качество хирургической помощи населению.

Без принятия срочных мер в этом направлении глобальные экономические потери от онкологических заболеваний, которые можно лечить с помощью хирургического вмешательства, к 2030 году достигнут 12 трлн долларов США ежегодно, как отметил соавтор исследования – профессор John Meara, директор программы Global Surgery and Social Change at Harvard Medical School (США).

Финансирование научных исследований хирургического лечения опухолей также очень мало, в этом направлении необходимы срочные инвестиции. Несмотря на существенное влияние на результаты лечения пациентов, только 1,3% ежегодного мирового бюджета на научные исследования в онкологии распределяется на хирургию – даже в Великобритании этот показатель не превышает 2,1%.

В данном контексте необходимы радикальные меры для подготовки хирургов, обеспечения более высокого качества хирургических учебных программ. Другие решения по улучшению доступа к хирургическому лечению включают в себя лучшее регулирование общественных систем, создание и укрепление международных партнерских связей между учреждениями и хирургическими обществами, формирование глобальной приверженности к решению этой проблемы.

Выявление рака во время беременности не должно приводить к аборту или задержке лечения

В специальной сессии ESMO, посвященной раку при беременности, профессор Frederic Amant, онкогинеколог Университетских госпиталей Leuven (Бельгия) и Antoni van Leeuwenhoek (Нидерланды) озвучил новые результаты исследования 129 детей в возрасте от 1 до 3 лет, родившихся после пренатального воздействия терапии рака. Исследование продемонстрировало нормальное развитие их психических процессов и функции сердца по сравнению со сверстниками из общей популяции.

«Результаты исследования показывают, что нет оснований для опасений при лечении рака во время беременности и показаний к ее прерыванию, что лечение матери не должно быть отложено, и химиотерапия может быть назначена. Исследование также показывает, что дети страдают больше от недоношенности, чем от химиотерапии, поэтому избежание недоношенности наиболее важно» – отметил докладчик.

В общей сложности 129 детей из Бельгии, Нидерландов, Италии и Чехии были включены в исследование и сравнивались с аналогичным количеством детей того же возраста, которые родились от матерей, не страдавших онкологическими заболеваниями. Общее состояние здоровья и умственное развитие детей исследовались в возрасте 18 мес и 3 лет.

Наиболее распространенными в этом исследовании видами рака у матерей были рак грудной железы и лимфопролиферативные заболевания (лейкемия, лимфома). Из включенных в исследование детей 69% внутриутробно перенесли воздействие химиотерапии (количество циклов варьировалось от 1 до 10), 3,1% – лучевой терапии, 5,4% – совместно химио- и лучевой терапии, 10,1% – только хирургическое лечение; еще два ребенка родились у матерей, получавших во время беременности биологические препараты (трастузумаб, интерферон). Кроме того, 10,9% детей родились от больных раком матерей, не получавших никакого лечения во время беременности.

В итоге исследователи не обнаружили существенных различий в физическом состоянии и психическом развитии у детей, подвергшихся внутриутробно воздействию лечения, по сравнению с контрольной группой. Однако преждевременные роды чаще встречались среди матерей с онкологическим заболеванием независимо от того, получали ли они терапию до родов (61,2% детей у онкобольных матерей родились в срок менее чем 37 нед по сравнению с 7-8% в общей популяции). У недоношенных детей отмечалась тенденция к задержке умственного развития. Исследователи отмечают, что в большинстве случаев дети родились преждевременно из-за медицинского решения, связанного с желанием врачей как можно скорее продолжить терапию.

В 2011 году профессор Аман сообщил о результатах 70 детей, рожденных после воздействия терапии рака, и нынешнее сообщение является продолжением этой работы. Преимуществом нынешнего исследования является наличие контрольной группы детей, которой не было ранее. Исследование будет продолжаться, пока дети не достигнут возраста 18 лет, группа наблюдения будет увеличиваться. Это позволит зафиксировать долгосрочные последствия терапии и сделать выводы для конкретных препаратов.

Как прокомментировал научный сопредседатель конгресса ECCO, профессор Peter Naredi, эти результаты должны быть обнадеживающими для беременных женщин, у которых было диагностировано онкологическое заболевание. Необходимо дальнейшее наблюдение детей, родившихся после воздействия терапии, но на данном этапе изучения этой проблемы можно сделать вывод, что врачи должны не только как можно быстрее начать онкологическое лечение, но и попытаться сохранить беременность до достижения полноценного срока.

Открытие различий между опухолями у молодых и пожилых пациентов с колоректальным раком может привести к улучшению результатов лечения

Колоректальный рак (КРР) становится все более распространенным среди лиц молодого возраста. Хотя некоторые случаи можно объяснить наследственными факторами, большинство опухолей не связаны с наследственностью. Исследователи обнаружили, что опухоли у более молодых пациентов имеют молекулярные отличия по сравнению с теми, которые развиваются у пожилых пациентов, и что эти различия связаны с выраженной ролью эпигенетических факторов у молодых пациентов. Такое открытие может привести к созданию новых вариантов лечения КРР, разработанных специально для пациентов младшей возрастной группы.

Представляя результаты исследования, доктор Andrea Cercek из Мемориального онкологического центра Слоан Кеттеринг (США) описала результаты исследования генетических мутаций в образцах опухолей, полученных у 126 пациентов в возрасте младше 50 лет, а также в 368 образцах, полученных у пациентов в возрасте 50 лет и старше. В разных возрастных группах найдены отличия по частоте мутаций генов, для которых известна способность провоцировать рак. Образцы опухолей были получены в центре Слоан Кеттеринг, а также из проекта Cancer Genome Atlas. Для поиска генных мутаций и других изменений в ДНК применялись технологии секвенирования. Из анализа были исключены образцы с подтвержденной с микросателлитной нестабильностью. Было выявлено, что у пациентов младшей возрастной группы 154 гена находились под воздействием метилирования. В младшей возрастной группе выраженность метилирования ДНК коррелировала с увеличением возраста, и это явление было значительно более выраженным по сравнению с тем, которое наблюдается в нормальной ткани кишечника.

По мнению экспертов, ввиду неуклонного роста заболеваемости КРР важно вовремя выявлять молодых людей с высоким риском КРР, и эпигенетические исследования являются важным шагом в этом направлении. Кроме того, исследование конкретных генетических закономерностей при КРР у более молодых пациентов может привести к появлению новых вариантов лечения.

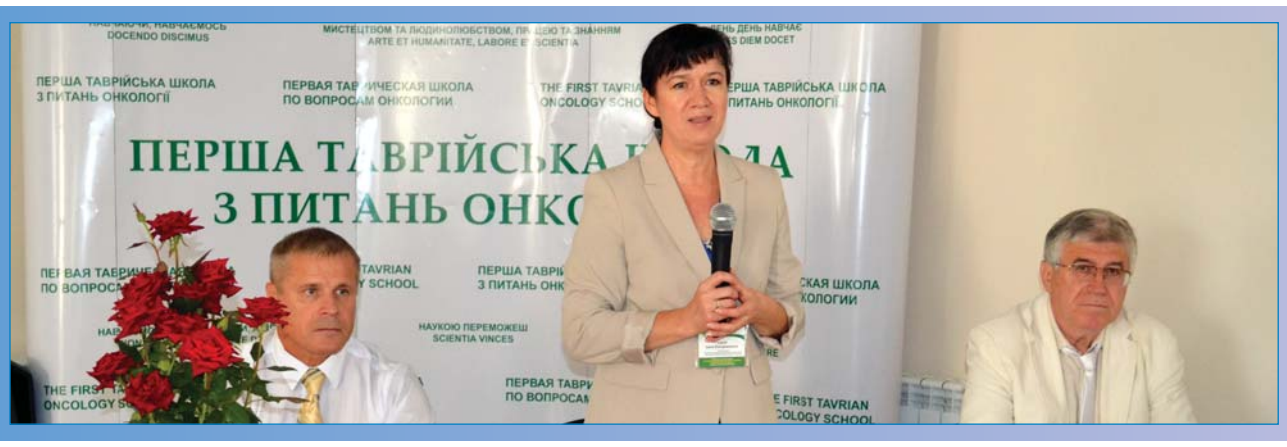
Источник: www.europeancancercongress.org

Перевод с англ. ***Катерины Котенко***

Таврийская школа по вопросам онкологии.

Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолей разной локализации

27-28 августа в г. Херсоне на базе Херсонского областного онкологического диспансера прошла первая Таврийская школа по вопросам онкологии «Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований».



Открывая заседание, участников школы приветствовала **заместитель директора Департамента здравоохранения – начальник управления по организации медицинской помощи населению Херсонской областной государственной администрации Лидия Владимировна Бондарева.** Она отметила, что за год, прошедший с момента прошлой школы, многое изменилось в жизни нашей страны, но, несмотря на все сложности, онкологическая школа Херсонской области продолжает свое развитие, а проведение конференции способствует этому. От имени руководства области она поздравила главного врача Херсонского областного онкологического диспансера И.В. Сокур с тем, что 24 августа согласно приказу президента Украины ей было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Украины».

Главный врач Херсонского областного онкологического диспансера Ирина Владимировна Сокур отметила, что Таврийская школа по вопросам онкологии проходит в г. Херсоне уже четвертый год подряд, став важным звеном в системе непрерывного обучения врачей в регионе и доброй традицией. Новые встречи в теплой атмосфере профессионального общения способствуют обмену опытом и укрепляют сотрудничество. С каждым годом все больше онкологов из разных регионов Украины присоединяются к проведению этой конференции. Остается надеяться, что эта традиция получит свое продолжение в будущем.

Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев представил доклад «Ген BRCA: скрининг, классификация, перспективы лечения». Он отметил, что связь между мутацией в генах BRCA1, BRCA2 и развитием наследственного рака грудной железы (РГЖ) и рака яичника (РЯ) сегодня не вызывает сомнения. Выявлены взаимосвязи, касающиеся влияния этих мутаций на развитие и течение заболевания, особенности терапии. BRCA-ассоциированные опухоли малочувствительны к таксанам, но проявляют чувствительность к препаратам платины и антрациклинам. Оправдано применение некоторых других препаратов (блеомицин, темозоломид, производные бис-β-хлорэтиламина, митомицин С). Выявлено, что при соматических мутациях в генах BRCA чувствительность к препаратам платины выше, чем при наследственных мутациях. При хирургическом лечении РГЖ у больных с мутациями BRCA может рассматриваться вариант профилактической двусторонней мастэктомии, удаления контрлатеральной грудной железы для профилактики метахронного рака. Вопрос о назначении адъювантной терапии должен рассматриваться даже при N0 статусе опухоли. Обязателен дальнейший контроль резидуальной ткани грудной железы, должен рассматриваться вопрос о двусторонней сальпинго- и оофорэктомии.

Докладчик отметил, что в ближайшей перспективе развития современной онкологии – введение целевого генетического тестирования для определения риска развития наследственного рака. Сегодня доказана наследственная природа злокачественных опухолей целого ряда локализаций: грудной железы, яичников, эндометрия, желудка, поджелудочной железы, известны случаи наследственного колоректального рака и меланомы. Развитие наследственных опухолей связывают с мутациями генов APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1/2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CDK4, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2/6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, PADS1C, PADS1D, SMAD4, STK11, TP53.

В целом в области введения целевого генетического тестирования существует целый ряд нерешенных проблем. Необходима разработка соответствующих международных стандартов, создание общепризнанной международной классификации мутаций, общего хранилища генетических вариантов, а также разработка единых подходов к интерпретации данных и отчетности.

Заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака, доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин рассказал о лечении диссеминированной меланомы. Он напомнил, что возможности химиотерапии в этом случае сильно ограничены. В метаанализе 42 исследований II фазы с участием 2100 больных с IV стадией меланомы кожи, получавших химиотерапию в 1975-2005 гг., общая выживаемость (ОВ) при меланоме кожи в течение 1 года составляла 25,5%, медиана ОВ не превышала 6,2 мес; медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила всего 1,7 мес (E. Korn, 2008). Выживаемость пациентов при применении полихимиотерапии и терапии дакарбазином одинаковы (Chapman, 1999). Пятилетняя выживаемость среди пациентов, получающих химиотерапию при IV стадии меланомы, составляет 6% (Kirkwood, Brown, 2003). Внедрение интерферона и интерлейкина-2, их применение вместе с химиотерапией позволило увеличить общую частоту ответов на лечение до 48% (Eton et al., 2002).

При местнораспространенной меланоме может проводиться изолированная регионарная перфузия с использованием мелфолана и фактора некроза опухоли α, которая при полном ответе на лечение обеспечивает 5-летнюю выживаемость на уровне 42%. При кровотечениях и болезненных метастазах меланомы в кожу и подкожную клетчатку может использоваться электрохимический лизис опухоли.

Начиная с 2011 г. в мире происходит стремительная эволюция в лечении диссеминированной меланомы, связанная с проявлением ингибиторов протеинкиназ BRAF и MEK, а также блокаторов рецепторов лимфоцитов CTLA-4 и PD-1. В 40-60% случаев меланомы кожи выявляют мутации онкогена BRAF, что позволило создать BRAF-ингибитор вемурафениб и определяет его эффективность. Исследование III фазы BRIM3, в котором сравнивали режимы монотерапии вемурафенибом и декарбазином, стало основанием для утверждения таргетной терапии меланомы. Анализ данных после 6 мес наблюдения показал, что применение вемурафениба приводило **к снижению риска смерти на 63% и риска прогрессирования заболевания на 74% по сравнению с дакарбазином. Объективный ответ зафиксирован в 48% случаев в группе вемурафениба и в 5% случаев в группе дакарбазина** (рис. 1).

Дальнейший прогресс в терапии распространенной меланомы связан с результатами исследования III фазы coBRIM, показавшего эффективность комбинации вемурафениба с MEK-ингибитором кобиметинибом и возможность добиться дополнительного снижения риска прогрессирования или летального исхода. Медиана ВБП в этом исследовании составила 9,9 мес при применении комбинации препаратов в сравнении с 6,2 мес при монотерапии вемурафенибом (рис. 2).

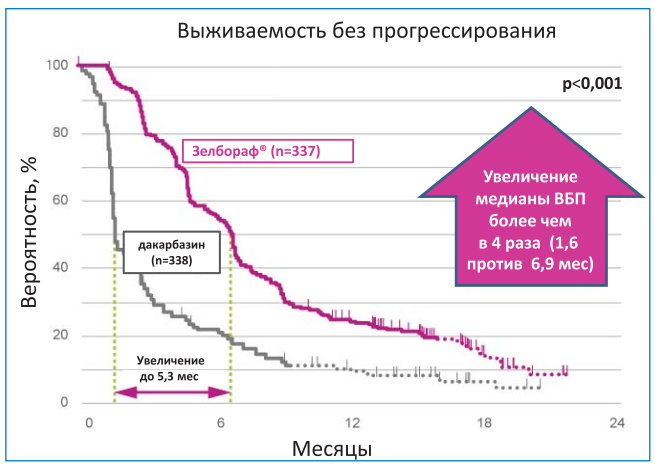


Рис. 1. Результаты исследования BRIM-3

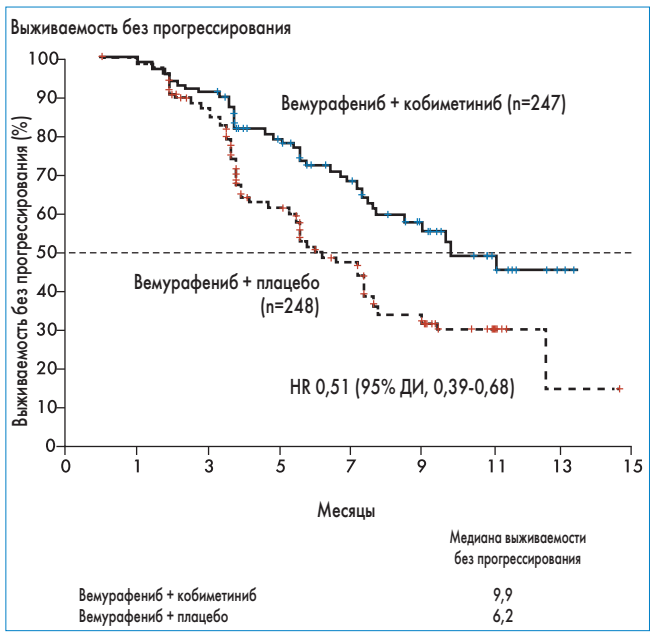


Рис. 2. Результаты исследования coBRIM

Указанные выше варианты лечения доступны только для пациентов с мутацией гена BRAF. Что же предлагается остальным больным? Сегодня в этой области одобрены препараты, активизирующие иммунную систему пациента. Первым из них стал ипилимумаб – ингибитор молекулы CTLA-4 Т-киллеров, которая играет важную роль в регуляции естественных иммунных ответов. Курс лечения ипилимумабом длится 10 нед, редукция опухоли начинается с 12-й недели. Ипилимумаб в сочетании с дакарбазином позволил достичь 3-летней выживаемости порядка 20%.

Блокировка сигналов с рецептора PD-1 привела к хорошим результатам, причем этот подход, исследованный при меланоме, перспективен для разных нозологий. Сравнение ингибитора CTLA-4 и PD-1 показало, что последний оказался в 3 раза эффективнее. Кроме того, CTLA-4 ингибитор ипилимумаб обладает большим количеством побочных эффектов, поскольку воздействует на всю иммунную систему человека, тогда как ингибитор PD-1 воздействует селективно в самой опухоли. Это позволило прийти к выводу, что ипилимумаб не станет препаратом первой линии у пациентов с отсутствием BRAF-мутации. Также исследовали эффективность комбинации CTLA-4 и PD-1-ингибиторов, удалось получить высокий общий уровень ответа (40%).

Заведующий хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникусько рассмотрел варианты терапии при HER2-позитивном (HER2+) метастатическом РГЖ (мРГЖ). По его словам, в Украине 18-22% случаев РГЖ имеют местнораспространенный или метастатический характер. И даже при раннем выявлении заболевания в 25-40% случаев РГЖ прогрессирует после лечения, развиваются отдаленные метастазы.

Н.Ф. Аникусько подчеркнул, что определение HER2-статуса обязательно во всех случаях мРГЖ. Для назначения адекватного лечения крайне важна гистологическая и иммуногистохимическая оценка метастазов опухоли. Существуют свидетельства о гетерогенности молекулярного профиля не только первичной опухоли, но также рецидива и метастатических очагов. При этом отдаленные метастазы и местные рецидивы демонстрируют более выраженную дивергентность, чем синхронные метастазы в лимфатические узлы (Campbell, 2015).

Появление трастузумаба в корне изменило прогноз при HER2+ мРГЖ, значимо влияя на ОВ. Сегодня трастузумаб –

Продолжение на стр. 12.

Таврийская школа по вопросам онкологии. Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолей разной локализации

Продолжение. Начало на стр. 11.

стандарт первой линии терапии – безопасно комбинируется с химиотерапией. Рецептор эпидермального фактора роста остается основной целью воздействия даже при прогрессировании на фоне терапии трастузумабом. Исследования показали пользу от продолжения терапии трастузумабом после прогрессирования на схемах, включающих трастузумаб, заключающуюся в улучшении выживаемости без увеличения токсичности.

В исследовании CLEOPATRA с участием 808 пациентов с HER2+ мРГЖ сравнивали эффективность комбинации доцетаксела с трастузумабом либо комбинации той же схемы с пертузумабом. Двойная блокада HER2 продемонстрировала значительно более высокие показатели ВБП: 18,5 и 12,4 мес соответственно. Анализ ОВ показал статистически значимое преимущество группы, получавшей пертузумаб. Коэффициент объективного ответа равнялся 69,3% в контрольной группе и 80,2% – в группе, получавшей пертузумаб. Достигнутый в этом исследовании показатель медианы ОВ на уровне 56,5 мес является беспрецедентными для пациентов с HER2+ мРМЖ.

Эффективность при HER2+ мРГЖ конъюгата T-DM1 (Кадсилы) во второй линии терапии была показана в исследовании III фазы EMILIA. Применение этого препарата оказалось предпочтительнее режима «лапатиниб + капецитабин» в отношении ВБП (9,6 против 6,4 мес), ОВ (30,9 против 25,1 мес) и общего уровня ответа (43,6 против 30,8% соответственно), а также показало меньшее число нежелательных реакций. **Это позволило рассматривать Кадсилу как новый стандарт терапии у пациентов, ранее получавших лечение.**

В исследовании III фазы TH3RESA сравнивалось применение T-DM1 (Кадсилы) и терапии по выбору лечащего врача у пациенток с HER2+ мРГЖ, которые ранее уже получили трастузумаб и лапатиниб. Показано, что такая терапия значительно продлевает время, в течение которого пациенты с распространенным HER2+ РГЖ жили без прогрессирования заболевания в сравнении с больными, которые получали любую другую терапию, назначенную лечащим врачом. В исследовании также показано снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 47%.

В целом существующие сегодня схемы терапии позволяют довольно успешно контролировать заболевание, но остается много нерешенных вопросов. Оптимальная схема терапии для пациенток HER2+ мРГЖ и гиперэкспрессии гормональных рецепторов пока остается неясной. **Сегодня самый высокий ответ на лечение мРГЖ обеспечивает применение двойной блокады рецептора HER2 с помощью трастузумаба и пертузумаба.** Прогресс в лечении HER2+ мРГЖ будет продолжаться.

Ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юлиана Александровна Тимовская представила доклад, посвященный терапии HER2-отрицательного мРГЖ с акцентом на возможность амбулаторной терапии. По ее словам, на выбор лечения оказывает непосредственное влияние множество факторов. Это молекулярно-биологические характеристики опухоли, результаты клинических исследований, возраст и функциональный статус пациентки, семейное положение, менструальный статус, уровень образования и доходов, религиозные убеждения, наличие страховки, стоимость терапии, ее эффективность и токсичность, наличие места в стационаре, предполагаемая частота госпитализаций, расстояние между медицинским учреждением и домом пациентки, стандарты лечения, предпочтения врача.

В настоящее время при отсутствии признаков быстрого прогрессирования и угрожающих жизни висцеральных метастазов у больных мРГЖ отдается предпочтение последовательному использованию цитостатиков в монорежимах. Сегодня в терапии пациенток с мРГЖ, ранее получавших антрациклины и/или таксаны, наиболее часто применяется капецитабин.

Данный препарат специально разработан для перорального применения и обладает сниженной токсичностью, поскольку преимущественно активируется в опухоли. Пероральная терапия капецитабином, призванная заменить длительные инфузии 5-фторурацила, доказала свою эффективность у пациентов с мРГЖ, ранее получавших лечение.

Этот препарат может применяться как в монорежиме, так и в сочетании с таргетной терапией. Многообещающие результаты были получены в исследовании IMELDA, в котором изучалась эффективность добавления капецитабина к терапии бевацизумабом после первоначального бевацизумаб-содержащего режима. Так, ОВ составила 23,7 мес в группе монотерапии бевацизумабом и 39,0 мес в группе бевацизумаб и капецитабин. **Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с мРГЖ, у которых наблюдался эффект от бевацизумаб-содержащего режима в первой линии терапии, повышается эффективность лечения при дальнейшем переключении на поддерживающую терапию бевацизумабом и капецитабином** (рис. 3).

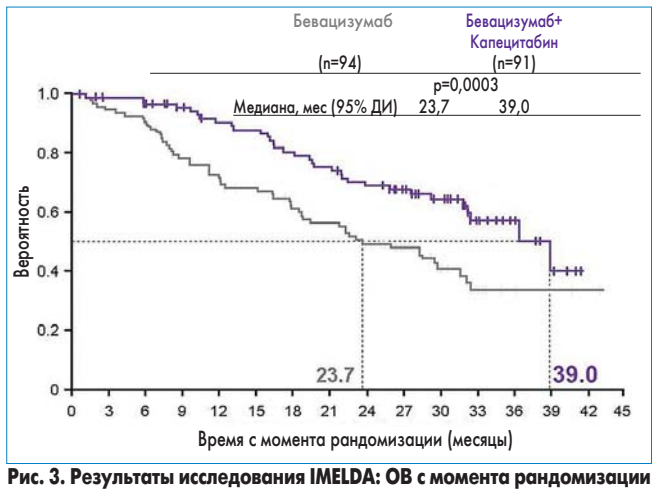


Рис. 3. Результаты исследования IMELDA: ОВ с момента рандомизации

Немаловажно, что эффективность этого режима показана у пациентов с трижды негативным мРГЖ.

Назначая лечение, не следует забывать о качестве жизни и предпочтениях самих пациентов. По данным M. Gornas (2010), 67% пациентов предпочитают амбулаторный прием, 72% – отдают предпочтение пероральному приему перед инъекционным, 50% – предпочитают известные и хорошо себя зарекомендовавшие схемы лечения и 15% – основывают свое решение, исходя из выраженности токсичных проявлений терапии, таких как алопеция, тошнота и рвота. Внедрение капецитабина в терапию мРГЖ позволяет совместить все перечисленные требования для максимального удобства пациентов и лучшей переносимости лечения.

Благодаря низкой токсичности капецитабин может применяться и в первой линии терапии мРГЖ как препарат выбора для пожилых больных с низким функциональным статусом и сопутствующими заболеваниями. Этот препарат может эффективно применяться после терапии антрациклинами или таксанами, эффективен в составе комплексного лечения при разном HER2-статусе, а также у больных с трижды негативным РГЖ. Во всех перечисленных случаях прием капецитабина обладает доказанной эффективностью и удовлетворительной переносимостью лечения.

Доцент кафедры онкологии Одесского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Кузнецова посвятила свое выступление вопросам таргетной терапии рака яичников (РЯ). Она отметила, что современные рекомендации (NCCN v.2, 2015) по лечению эпителиального РЯ, рака фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины предполагают в первой линии терапии комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела (6 циклов) и далее бевацизумаб в монорежиме до 22 циклов (до 15 месяцев). При рецидивирующем платиночувствительном РЯ среди рекомендованных режимов – химиотерапия с возможным включением бевацизумаба. В рекомендациях ESMO, касающихся эпителиального РЯ, в первой линии терапии показан бевацизумаб (в комбинации с препаратами платины) в дозе 7,5 мг/кг на протяжении 1 года (ICON 7) или 15 мг/кг до 15 мес (GOG 218). Бевацизумаб в комбинации с гемцитабином и карбоплатином одобрен EMA и рекомендован для пациенток с рецидивом платиночувствительного РЯ, которым ранее бевацизумаб не назначался.

В ряде исследований показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии увеличивает частоту объективного, полного и частичного ответа и его продолжительность у пациентов с платиночувствительным РЯ.

Бевацизумаб – первый таргетный препарат, который достоверно увеличивает показатели выживаемости в терапии распространенного ЭРЯ. Добавление бевацизумаба к химиотерапии (ХТ) в первой линии терапии достоверно улучшает качество жизни. Комбинированный подход в лечении РЯ позволяет максимально продлить жизнь пациенткам и сохранить оптимальное качество жизни.

Рис. 4. Алгоритм терапии

В подтверждение О.В. Кузнецова привела клинический случай. Пациентка 1966 года рождения находится на лечении с июня 2010 г. Диагноз: «РЯ стадия IIIC T3cN0M0, после оптимальной циторедуктивной операции (экстирпация матки с придатками по Вертгейму, экстирпация большого сальника). G2 эндометриальная аденокарцинома с признаками серозной и эндометриоидной аденокарциномы, с позитивным статусом рецепторов прогестерона и наличием клеток, содержащих ген p53». Пациентка получила 6 курсов полихимиотерапии по схеме доцетаксел + карбоплатин, в течение 28 мес наблюдалась стабилизация процесса. В марте 2013 г. выявлено прогрессирование заболевания с метастазами в печени. Проведена атипичная резекция 5-8 сегментов печени с опухолью. После 3 курсов химиотерапии (доцетаксел + карбоплатин) наблюдалось прогрессирование заболевания. С июля по октябрь 2013 г. пациентке проведено 6 курсов полихимиотерапии (паклитаксел 280 мг внутривенно – 1 день, эндоксан 150 мг перорально ежедневно – 14 дней) на фоне таргетной терапии бевацизумабом. Назначенное лечение привело к стабилизации заболевания уже на протяжении 2 лет.

Врач-онколог отделения опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства Национального института рака Артем Игоревич Зелинский представил доклад о подходах к комбинированному лечению метастатического колоректального рака (мКРР). Он подчеркнул, что не все пациенты с метастазами могут быть прооперированы, поэтому хирургам важно учитывать все возможные варианты лечения. Антиангиогенная таргетная терапия позволяет достичь значимых успехов в лечении мКРР. Беспрецедентные результаты у пациентов с мКРР получены в исследовании TRIBE при использовании наиболее интенсивного режима FOLFOXIRI в сочетании с бевацизумабом, причем эта схема оставалась эффективной даже при наличии прогностически неблагоприятных мутаций. Исследование показало, что у пациентов с диким типом генов медиана ОВ составила 41,7 мес, у пациентов с наличием RAS-мутации – 27 мес, и только 19 мес при мутации гена BRAF. По мнению докладчика, определение мутаций KRAS, NRAS и BRAF целесообразно проводить после второго прогрессирования для возможности назначения EGFR ингибиторов в 3-й и 4-й линии. У пациентов с плохим прогнозом и высоким риском прогрессирования, а также возможностью пациента выдержать интенсивное лечение следует рассматривать возможность назначения режима FOLFOXIRI + бевацизумаб (рис. 4).

Докладчик подчеркнул, что всем пациентам необходимо предлагать наиболее эффективные схемы лечения, которые смогут максимально продлить жизнь и сохранить ее качество.

При мКРР после прогрессирования наиболее эффективно проведение 4 последовательных линий таргетной терапии с заменой химиопрепаратов. Кроме того, результаты исследований подтверждают, что только при назначении бевацизумаба в первой и второй линии мКРР можно улучшить качество жизни пациентов. Применение таргетной терапии во второй линии терапии позволяет рассчитывать, что вторая прогрессия мКРР возникнет после 12 мес.

Международные рекомендации не советуют назначать иринотекан и оксалиплатин пациентам старше 80 лет. Согласно результатам, полученным в ходе исследования AVEX, где сравнивалась эффективность капецитабина в монорежиме с комбинированной терапией капецитабином и бевацизумабом. Во втором случае удалось снизить риск прогрессирования на 47% и повысить медиану ОВ до 20,7 мес при сохранении хорошего качества жизни.

Бевацизумаб эффективен независимо от генных мутаций (N,K-RAS, BRAF). Исследования показали, что при диком типе RAS нет различий в эффективности бевацизумаба и цетуксимаба. Вероятно, цетуксимаб следует рассматривать как препарат резерва в связи с наличием у него выраженной кожной токсичности.

Не ухудшает ли результаты лечения отмена таргетной терапии? Для выяснения этого был проведен ретроспективный анализ рандомизированных исследований III фазы с участием 4205 пациентов с РГЖ, раком толстой кишки, поджелудочной железы и почек, который показал, что **отмена терапии бевацизумабом не связана с сокращением времени до прогрессирования заболевания и увеличением смертности**.

В другом своем выступлении докладчик отметил, что метастатическое поражение печени при КРР при возможности хирургического удаления имеет относительно благоприятный прогноз. У каждого 6-го пациента может быть достигнута выживаемость свыше 10 лет (Adam et al., 2003). При использовании всего арсенала мультимодальной терапии возможно достижение 5-летней выживаемости пациентов с мКРР порядка 30-60% и 10-летней выживаемости порядка 15-20%. В настоящее время резекция печени – стандарт в лечении пациентов с КРР и метастазами в печень; оптимальны сегмент-ориентированные резекции.

Подготовила ***Катерина Котенко***

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Roche

Сочетание кобиметиниба и вемурафениба одобрено в Швейцарии для лечения пациентов с прогрессирующей меланомой

Новый вариант терапии для пациентов с трудно поддающейся лечению формой рака кожи показал достоверное улучшение результатов лечения

27 августа фармацевтическая компания Roche объявила о том, что управление по лицензированию и надзору терапевтической продукции Швейцарии (Swissmedic) одобрило комбинированную терапию кобиметинибом и вемурафенибом для лечения пациентов с прогрессирующей меланомой. Таким образом, Швейцария стала первой страной мира, где указанная комбинированная терапия стала доступной для пациентов.

Утверждение вемурафениба в 2011 году стало первым существенным улучшением в терапии больных с распространенной меланомой. Вемурафениб, селективно ингибирующий сигнальный путь MAPK в опухолевой клетке (воздействуя на мутантную протеинкиназу BRAF), позволил продлить общую выживаемость пациентов на 4 мес (медиана общей выживаемости составила 13,6 мес) по сравнению со стандартной химиотерапией дакарбазином [1-4].

В дальнейших исследованиях обнаружилась высокая частота активации протеинкиназы MEK при меланомах, имеющих BRAF-мутацию. Это открытие привело к разработке MEK-ингибитора кобиметиниба. Двойное ингибирование протеинкиназ BRAF и MEK в сигнальном пути MAPK стало следующим прорывом в таргетной терапии меланомы. Ключевое исследование coBRIM показало, что комбинация кобиметиниба и вемурафениба значительно продлевает период до прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости до прогрессирования в этом исследовании составила 12,3 мес. Результаты исследования coBRIM были опубликованы в ноябре 2014 г. в New England Journal of Medicine.

Заместитель заведующего кафедрой дерматологии университетской больницы г. Цюриха, доктор медицинских наук, профессор Reinhard Dummer отметил: «Комбинированное лечение является результатом дальнейшего систематического развития монотерапии ингибиторами BRAF и MEK. Комбинированная терапия приводит к повышению ответа на лечение и значительно увеличивает период до прогрессирования заболевания».

О меланоме

По сравнению с другими формами рака кожи меланома встречается реже, но имеет более агрессивное течение [5, 6]. Мутация гена BRAF происходит примерно в половине случаев меланомы [7]. При раннем выявлении это заболевание легко излечимо [8, 9], но большинство пациентов с распространенными стадиями меланомы имеют плохой прогноз. Ежегодно в мире выявляется более чем 232 тыс. случаев меланомы, и более чем 55 тыс. человек умирают от этого заболевания [10]. В последние годы наблюдается значительный прогресс в терапии метастатической меланомы, и пациенты с этим заболеванием имеют больше вариантов лечения. Тем не менее злокачественная меланома остается серьезной проблемой здравоохранения, имеет высокую неудовлетворенную потребность в терапии, а ее распространенность постоянно увеличивается в течение последних 30 лет [11].

О вемурафенибе

Вемурафениб (Зелбораф) стал первым таргетным препаратом для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600. Мутация обнаруживается с помощью специальных валидированных тестов, таких как cobas 4800 BRAF Mutation Test.

Вемурафениб не показан для применения у пациентов с меланомой при диком типе гена BRAF [12]. Сегодня этот препарат утвержден более чем в 90 странах и применялся для лечения более 11 тыс. пациентов во всем мире. Вемурафениб – совместная разработка в рамках соглашения о сотрудничестве компании Roche с компанией Plexxikon, которая сейчас входит в состав Daiichi Sankyo Group.

О кобиметинибе

Препарат кобиметиниб (GDC-0973, XL518, Cotellic) был разработан в сотрудничестве с компанией Exelixis. Помимо терапии меланомы, кобиметиниб также изучается в комбинации с несколькими исследуемыми препаратами (в том числе иммунотерапией) при нескольких типах опухолей, таких как немелкоклеточный рак легкого и колоректальный рак.

О комбинации вемурафениба и кобиметиниба

Кобиметиниб избирательно блокирует активность MEK [13], одного из внутриклеточных белков сигнального пути, помогающего регулировать деление и выживание клеток [14]. Кобиметиниб связывается с MEK, в то время как вемурафениб связывается с мутантной BRAF-киназой, другим белком одного и того же сигнального пути. Это позволяет прервать аномальный сигнал, способный привести к росту опухоли [15, 16].

Об исследовании coBRIM

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III coBRIM посвящено оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии кобиметинибом и вемурафенибом. В общей сложности 495 пациентов с неоперабельной, локально-распространенной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600 были рандомизированы в группы, получавшие соответственно вемурафениб 1 раз в сутки в утвержденной дозировке в сочетании с кобиметинибом либо плацебо на протяжении 3 недель, после чего в течение недели получали кобиметиниб или плацебо. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности или отзыва пациентом информированного согласия. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователей являлась первичной конечной точкой. Вторичные конечные точки исследования включали ВБП по оценке независимого комитета, уровень объективного ответа, общую выживаемость пациентов, продолжительность ответа на лечение, безопасность, фармакокинетические данные и показатели качества жизни [17].

Результаты исследования coBRIM показали, что ранее не получавшие лечения пациенты с BRAF V600-положительной распространенной меланомой живут в среднем более 1 года (12,3 мес) без прогрессирования заболевания при комбинированном лечении кобиметинибом и вемурафенибом и только 7,2 мес при монотерапии вемурафенибом [18]. Пациенты, получавшие кобиметиниб и вемурафениб, также лучше отвечали на лечение по сравнению с теми, кто получал монотерапию вемурафенибом. Частота объективных ответов в группе кобиметиниба и вемурафениба составила 70% (по сравнению с 50% в группе монотерапии) [18]. При дальнейшем наблюдении частота полного ответа в группе комбинированной терапии увеличилась с 10 до 15%, поскольку у некоторых пациентов, которые ранее частично ответили на лечение, после применения комбинации препаратов на протяжении более 1 года был достигнут полный ответ. Профиль безопасности кобиметиниба и вемурафениба соответствовал данным, полученным ранее в исследовании Ib фазы BRIM7. Наиболее частыми побочными эффектами в группе, получавшей комбинированную терапию, были диарея, сыпь, тошнота, лихорадка, фоточувствительность, нарушение лабораторных показателей печени, повышение уровня креатинфосфокиназы и рвота.

О производителе

Компания Roche занимается изучением новых методов лечения рака кожи в течение почти 20 лет. В последние пять лет предложены два новых препарата для пациентов с потенциально уродующими или смертоносными видами рака кожи. Первые два препарата этого класса – висмодегиб (Эриведж) и вемурафениб (Зелбораф) – значительно улучшили возможности лечения поздних стадий наиболее распространенных и серьезных видов рака кожи. Вемурафениб стал первым таргетным пероральным препаратом, утвержденным в сочетании с новым методом диагностики. Висмодегиб – первый ингибитор сигнального пути hedgehog, который одобрен для запущенных форм наиболее распространенного рака кожи – базальноклеточной карциномы. В настоящее время компания Roche продолжает исследовать вемурафениб, висмодегиб и кобиметиниб в качестве монотерапии и в комбинации с другими изучаемыми лекарственными средствами, такими как иммунотерапия, при нескольких видах онкологических заболеваний.

Литература

1. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2745-51.
2. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000; 18: 158-66.
3. Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004; 22: 1118-25.
4. Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H. et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 4738-45.
5. Algazi A.P. et al. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. Cancer Manag Res. 2010; 2: 197-211.
6. Finn L. et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. BMC Med. 2012; 10: 23.
7. Ascierto P.A. et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. J Transl Med. 2012; 10: 85.
8. Leong S.P. Future perspectives on malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2003; 83: 453-6.
9. Creagan E.T. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 570-4.
10. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx; Last accessed April 2015.
11. Bataille V. Risk factors for melanoma development. Expert Rev Dermatol. 2009; 4: 533-9.
12. Zelboraf Summary of Product Characteristics, August 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu Last accessed April 2015.
13. Johnston S. XL518, a potent, selective, orally bioavailable MEK1 inhibitor, downregulates the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in vivo, resulting in tumor growth inhibition and regression in preclinical models. Poster presented at: AACR-NCI-EORTC Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 22, 2007; San Francisco, CA. Abstract C209.
14. Khavari T.A. et al. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. Cell Cycle. 2007; 6: 2928-31.
15. Safaee Ardekani G. et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7(10): e47054.
16. Haferkamp S. et al. Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. J Invest Dermatol. 2013; 133: 1601-9.
17. Larkin J. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20): 1867-76.
18. Larkin J. et al. Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May – 2 June 2015; abstract #9006.

Перевод с англ. ***Катерины Котенко***

Украинские, литовские и белорусские ученые

объединяют усилия в изучении противоопухолевых вакцин

18 сентября в г. Киеве на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины состоялась встреча официальных представителей Украины, Литвы и Республики Беларусь для подписания трехстороннего договора о сотрудничестве с целью обмена опытом и проведения совместных экспериментальных исследований в онкологии. Договор был подписан директорами ведущих профильных научно-исследовательских институтов трех стран.

Что же послужило основной причиной встречи ученых? Какие направления исследований считаются сегодня настолько перспективными, что послужили основой для разработки совместного проекта трех институтов?

Как указано в документе, договор предполагает сотрудничество в рамках общего проекта «Анализ эффективности действия противоопухолевых вакцин на экспериментальных моделях мышей». Проект продлится три года (2015-2017 гг.), за этот период планируется сопоставить эффективность разработанных учреждениями аутологических и ксеногенных вакцин на экспериментальных моделях in vivo. Координатором этого проекта выступит литовский Национальный институт рака. Такое решение не случайно: поскольку Литва с 2004 года является членом Европейского Союза, здесь практикуются европейские стандарты лабораторной практики и проведения экспериментальных исследований, внедрять и развивать которые институт-координатор поможет другим участникам договора. В то же время среди всех участников договора ИЭПОР обладает наибольшим опытом изучения и создания противоопухолевых вакцин. О работах профессора Дмитрия Григорьевича Затулы, основавшего в институте это направление исследований, с благодарностью вспоминали его коллеги и последователи по завершении торжественной церемонии подписания договора. О том, какие перспективы открываются перед исследователями, участники встречи рассказали представителям прессы.

Директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, академик НАН Украины, доктор медицинских наук Василий Чехун:

– Современная онкология является одной из наиболее наукоемких отраслей медицины, и нам важно идти в ногу со временем. У нашего института уже есть опыт сотрудничества с литовскими и белорусскими коллегами, но сегодня оно выходит на новый этап и коснется одного из перспективных и востребованных направлений исследований в онкологии – биотерапии рака. Значимость разработки и терапевтического применения противоопухолевых вакцин сегодня признана на международном уровне, подробно изучены механизмы противоопухолевого иммунитета, на которые они воздействуют, определены пути создания вакцин, их место в общей стратегии профилактики и лечения онкологических заболеваний.

Целенаправленные исследования, посвященные разработке и изучению противоопухолевых вакцин, на базе ИЭПОР проводятся уже более 40 лет, а первые данные о перспективных результатах их использования в клинической практике получены еще в начале 1980-х годов. Сегодня аутовакцины, изготавливаемые индивидуально для каждого больного, признаны наиболее действенным средством специфической иммунотерапии онкологических заболеваний. Терапевтическое применение аутовакцин в наибольшей степени соответствует современной концепции персонификации лечения рака, о котором в последние годы говорится так много. За годы исследований методы создания вакцин значительно усовершенствованы, они активно изучаются, и мы справедливо ожидаем, что международное сотрудничество в этом вопросе поможет вывести нашу работу на качественно новый уровень.

Директор Национального института рака (г. Вильнюс), доктор Эдуардас Алекнавичюс:

– По данным мировой статистики, приблизительно 50% онкологических больных умирают, несмотря на все прилагаемые усилия для их излечения. Мы понимаем, что ни эволюция хирургических методик, ни интенсивное развитие лучевой и химиотерапии в полной мере не решают текущих проблем. Эти «три кита», на которые опирается современная онкология, фактически достигли пика развития и предела своей эффективности. Дальнейший прогресс связан с двумя направлениями: созданием принципиально новых методов терапии рака и совершенствованием подходов к его профилактике. Очевидно, что профилактические подходы способны существенно повлиять на снижение смертности от рака. Но не менее актуальна проблема лечения больных с уже развившимся онкологическим заболеванием, с учетом распространенности процесса – с этой проблемой онкологи сталкивались и будут сталкиваться в будущем, несмотря на успехи профилактических направлений.

В последнее десятилетие активно развивалась и продолжает свое развитие биологическая терапия рака, появились таргетные препараты. Вначале нам казалось, что это колоссальный прорыв в онкологии, который является ключом к решению многих проблем, – но и здесь есть свои пределы эффективности. Сегодня в развитых странах мира все больше внимания уделяется поиску путей активации собственных защитных сил организма для борьбы с онкологическим заболеванием. Разработка и совершенствование противоопухолевых вакцин представляется перспективным направлением, развитию которого и посвящена сегодняшняя встреча. И если усилиями одного института эту задачу решать очень сложно, то объединение усилий неизбежно поможет нам быстрее продвигаться в исследованиях. Совместные усилия трех институтов, у каждого из которых есть свои наработки в этой области, – значимый шаг для всех нас. Вместе нам хотелось бы сделать что-то такое, что реально поможет пациентам.

Директор института физиологии НАН Беларуси (г. Минск), член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор Иосиф Залуцкий:

– Тридцать лет назад перспективы развития онкологической науки казались столь радужными, а ее успехи такими многообещающими, что позволяли ученым амбициозно заявлять: «Скоро мы победим рак!». К сожалению, этого не случилось – улучшение результатов лечения в онкологии происходит очень и очень медленно. Да, многого удалось достичь, но нерешенных проблем остается намного больше. Их наличие свидетельствует о том, что мы еще многого не знаем о биологии опухолевых

клеток – и это несмотря на то что геном человека расшифрован и определены многие молекулярные механизмы канцерогенеза. Это тернистый путь, и мы не ожидаем, что наше сотрудничество приведет к прорыву. Но мы приложим все усилия.

В нынешних сложных условиях подписание трехстороннего договора – закономерный шаг, тем более что наши институты уже имеют некоторый опыт сотрудничества, и его углубление актуально. В пределах взаимных обязательств по договору предполагается создание исследовательских протоколов и поиск финансирования для проведения совместных научных исследований: трем институтам получить зарубежный грант намного проще, чем одному. Кроме того, предполагается объединение технического и научного потенциала для разработки поставленных задач, обмен специалистами, которые смогут проходить стажировку во всех институтах, осваивать новые методы исследования. Это поможет не только унифицировать подходы к оценке получаемых результатов, но и определить оптимальный путь к созданию и изучению эффективности противоопухолевых вакцин.

Считаю важным отметить: в нашем институте изучаются не только проблемы онкологии, и это сближает нас с ИЭПОР. В перспективе мы сможем делиться опытом по разным направлениям нашей работы. Например, мы занимаемся углубленным изучением нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера), а также проблем системного воспаления. Таким образом, у нас много потенциальных точек пересечения научных интересов и большие перспективы для совместной работы.

Заведующий лабораторией биотерапии рака ИЭПОР Геннадий Васильевич Диденко:

– Биотерапия с использованием противоопухолевых вакцин призвана дополнить существующие методы лечения онкологических заболеваний, дополнительно повысить их эффективность. Как известно, онкологический процесс развивается на фоне недостаточности иммунной системы, опухолевые клетки также обладают собственными механизмами ускользания от иммунного надзора. Вакцина призвана усиливать собственные защитные силы организма, ведь необходимые факторы противоопухолевой защиты исходно заложены в иммунитете здорового человека. При изготовлении аутологической вакцины, разработанной в ИЭПОР, полученные из опухоли пациента антигены претерпевают модификацию цитотоксическими лектинами – продуктами синтеза сапрофитной культуры Bacillus subtilis B-7025. Добавление адъювантов бактериального происхождения увеличивает иммуногенность вакцины.

Биотерапия не токсична, может использоваться вместе со всеми другими методами противоопухолевого лечения. В соответствии с основным показанием аутологическая вакцина применяется в послеоперационном периоде (после удаления основной массы опухоли) как метод противорецидивного и антиметастатического лечения. Она способствует элиминации опухолевых клеток, которые рассеиваются по организму после операции, повышает сопротивляемость организма к опухолевому росту.

Старший научный сотрудник лаборатории биотерапии рака ИЭПОР Ольга Михайловна Караман:

– В рамках сотрудничества с зарубежными коллегами будут исследоваться аутологические и ксеногенные вакцины, в том числе впервые будет проведено прямое сравнение эффективности вакцин, созданных в ИЭПОР, с вакцинами (в том числе дендритноклеточными), разработанными исследователями других стран. Согласно результатам первичных скрининговых исследований наши вакцины демонстрируют хороший уровень эффективности.

Кроме того, сотрудничество предполагает изучение механизмов действия ксеногенных вакцин. Если аутологические вакцины содержат весь спектр антигенов, присущих опухоли конкретного пациента, то ксеногенные вакцины являются более универсальными и могут применяться для больных при отсутствии (по ряду причин) опухолевого материала.

Сейчас ксеногенные вакцины проходят экспериментальные исследования, большинство их них защищены патентами.

Литовскую и белорусскую стороны на встрече также представили **научный директор и председатель ученого совета Национального института рака (г. Вильнюс), доктор Эрнестас Янулионис**, а также **заместитель директора по научной работе института физиологии НАН Беларуси, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук Владимир Кульчицкий**. Зарубежные гости ознакомились со структурой и научными направлениями деятельности ИЭПОР, работой биотехнологического центра и отдела проблем трансляционной медицины, пообщались с сотрудниками. В теплой атмосфере профессионального общения обсуждались планы на будущее, пожелания и новые конструктивные предложения. Как стало известно нашему корреспонденту, ответственным за работу украинской исследовательской группы в рамках международного договора о сотрудничестве назначен **заместитель директора по научной работе ИЭПОР, доктор медицинских наук Григорий Платонович Потебня** – он уже много лет руководит исследованиями ИЭПОР, посвященными созданию противоопухолевых вакцин.

«Плодотворно лишь сотрудничество всех благодаря каждому. Любой неудачный шаг помогает удачному, а удача ведет к цели и того, кто промахнулся, они идут к ней рука об руку» – писал Антуан де Сент-Экзюпери. Экспериментальные исследования в онкологии – путь непростой, полный тайн и вызовов, он требует больших затрат и не меньшей решимости. Объединение усилий трех учреждений, их возможностей, наработок и опыта – это значимое продвижение на пути исследований, где важен любой, даже самый маленький шаг.

Подготовила ***Катерина Котенко***
Фото ***Алексея Плиско***

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Повышение чувствительности к ингибиторам PD-1 может быть связано с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в опухоли: результаты исследования II фазы

Ингибиторы иммунных контрольных точек блокируют рецепторы, связывание с которыми приводит к дезактивации цитотоксических Т-лимфоцитов. В частности, блокирование супрессорного рецептора PD-1 на Т-клетках сопровождается повышением активности лимфоцитов. Моноклональное анти-PD-1 антитело пембролизумаб одобрено для лечения пациентов с метастатической меланомой. Отмечено, что при некоторых опухолях (меланома, почечно-клеточный рак, рак легкого) наблюдается высокая частота ответов на терапию антителами к PD-1. При других видах опухолей частота ответов на лечение очень низкая: например, при колоректальном раке (КРР) только 1 из 33 пациентов отвечает на терапию.

Авторы исследования предположили, что причиной эффективности пембролизумаба при некоторых видах опухолей является репарация ошибочно спаренных нуклеотидов в ядрах опухолевых клеток. Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов – система обнаружения и репарации вставок, пропусков и ошибочных спариваний нуклеотидов, возникающих в процессе репликации и рекомбинации ДНК, а также в результате некоторых типов повреждений ДНК. Ранее было показано, что опухоли, в которых существуют нарушения в этой системе, больше инфильтрированы лимфоцитами и проявляют чувствительность к противоопухолевому иммунному ответу. То есть при нарушении в системе репарации ДНК происходит активация иммунной системы для уничтожения поврежденной клетки. Так, при меланоме из-за ультрафиолетового воздействия происходит нарушение системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, так же как и при раке легкого, для которого факторами, нарушающими репарацию, являются компоненты табачного дыма.

В клиническое исследование II фазы был включен 41 пациент с метастатическими опухолями с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов или без него. В исследовании было 3 группы, в которые были включены соответственно:

– пациенты с метастатическим КРР с нарушениями в системе репарации (n=11);

– пациенты с метастатическим КРР без нарушений в системе репарации (n=21);

– пациенты с другими метастатическими опухолями, содержащими нарушения в системе репарации (n=9).

Группы были сопоставимы по всем факторам, кроме медианы возраста (46, 61, 57 лет в группах 1, 2, 3 соответственно, p=0,02). Пембролизумаб назначался внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 14 дней. Главными критериями эффективности были частота ответов на лечение (оценка ответа по критериям для ингибиторов иммунных контрольных точек; иммуно-обусловленные ответы) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 20 недель.

Частота ответов на лечение в группах с нарушениями в системе репарации составила 40 и 71% соответственно при КРР и при других опухолях. У пациентов с КРР без нарушений в системе репарации ответ на терапию отсутствовал. Показатель ВБП в течение 20 недель в первой и третьей группах составил соответственно 78 и 64% против 11% у пациентов с КРР без нарушений в системе репарации. Медиана ВБП и общей выживаемости (ОВ) не достигнута в первой группе; во второй группе эти показатели составили соответственно 2,2 и 5,0 мес; в третьей группе медиана ВБП составила 5,4 мес, медиана ОВ не достигнута. Отличия в результатах, полученные в пользу первой группы, достоверны.

При полном секвенировании генома были выявлены в среднем 1782 соматические мутации на одну опухоль в группе с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и только 73 мутации – в группе без нарушения репарации (p=0,007). Повышение частоты мутаций в опухоли приводило к лучшим результатам ВБП при назначении пембролизумаба (p=0,02). Авторы исследования делают вывод, что статус репарации ошибочно спаренных нуклеотидов влияет на чувствительность опухоли к терапии пембролизумабом.

Источник: Dung T. Le et al. N Engl J Med 2015; 372: 2509-2520. June 25, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.

Нецитумумаб в комбинации с химиотерапией при плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого: результаты исследования SQUIRE

Нецитумумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Задачей многоцентрового рандомизированного исследования III фазы SQUIRE было оценить эффективность нецитумумаба в комбинации с гемцитабином и цисплатином у пациентов с распространенным плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), ранее не получавших терапию.

В рамках рандомизированного исследования III фазы SQUIRE 1093 пациента из 26 стран были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы: нецитумумаба 800 мг внутривенно в течение 50 мин в комбинации с гемцитабином 1250 мг/м^2 внутривенно в течение 30 мин и цисплатином 75 мг/м^2 внутривенно в течение 120 мин. Введения антитела и гемцитабина осуществлялись каждые 1-й и 8-й день 3-недельного цикла, цисплатина – каждый 1-й день. Химиотерапия проводилась в количестве 6 циклов, терапия нецитумумабом продолжалась до прогрессирования заболевания или развития токсичности (n=545). Главным критерием эффективности была ОВ.

Медиана ОВ оказалась больше в группе больных, получавших нецитумумаб (11,5 мес 95% доверительный интервал 10,4-12,6), по сравнению с группой только химиотерапии (9,9 мес 95% ДИ 8,9-11,1). Отличия были статистически достоверными (HR=0,84; p=0,01). Частота нежелательных явлений 3-4 ст. токсичности составила 72% в первой группе и 62% – во второй. Частота серьезных побочных эффектов также оказалась выше при добавлении к химиотерапии нецитумумаба – 48 против 38%. В целом переносимость нецитумумаба была удовлетворительной.

Авторы исследования делают вывод, что комбинация нецитумумаба и химиотерапии является эффективной у пациентов с распространенным плоскоклеточным НМРЛ и может быть предложена в качестве нового стандарта терапии первой линии.

Источник: Nick Thatcher et al. Lancet Oncology, Volume 16, No. 7, p. 763-774, July 2015.

Подготовила ***Снежана Галустова***

О Нобелевской премии и не только

Нобелевская премия в области физиологии и медицины 2015 года присвоена совместно ирландскому ученому Уильяму Кэмпбеллу, японскому профессору Сатоси Омура, а также китайской исследовательнице Юю Ту за изобретение принципиально новых препаратов, эффективных в борьбе с распространенными паразитарными инфекциями.

Нобелевский триумф антибиотика и... фитопрепарата

Американский биохимик ирландского происхождения – профессор Уильям Кэмпбелл, а также японский профессор Сатоси Омура разделили между собой половину премии за создание нового класса лекарственных препаратов. Благодаря их исследованиям получен новый антибиотик на основе авермектинов – продуктов жизнедеятельности актиномицета Streptomyces avermitilis, эффективный в лечении инфекций, вызванных паразитическими круглыми червями.

Продуцент авермектинов выделен и исследован профессором С. Омура. Ему удалось изучить и клонировать все 17 генов, связанных с авермектином, изучить функцию каждого гена и механизм биосинтеза нового антибиотика. На сегодняшний день S. avermectinius является единственным источником производства авермектина.

Ивермектин (дериват авермектина) изучался профессором С. Омура в сотрудничестве с профессором Уильямом Кэмпбеллом. Вначале новое соединение изучалось в качестве глистогонного средства для животных. Позднее было установлено, что это довольно безопасный и эффективный противопаразитарный препарат также для человека. В результате появления ивермектина в мире удалось существенно снизить распространенность онхоцеркоза (речной слепоты) и лимфатического филяриатоза (элефантиаза, слоновьей болезни) – заболеваний, вызываемых паразитическими круглыми червями и передающихся через укусы насекомых.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 99% инфицированных онхоцеркозом проживают в более чем тридцати странах Африки к югу от Сахары. Симптомы заболевания включают сильный зуд, обезображивающие состояния кожи, нарушения зрения и стойкую слепоту. Элефантиаз приводит к тяжелой форме инвалидности и социальной стигматизации; угрозе этого заболевания подвержены более 1,4 млрд человек в 73 странах, около 40 млн человек стали инвалидами. Согласно заявлению ВОЗ появление ивермектина позволит в глобальном масштабе устранить онхоцеркоз к 2025 году, а лимфатический филяриатоз – к 2020 году.

Сегодня ивермектин оценивается как одна из наиболее важных молекул для лечения человека и животных. По масштабам своего влияния на мировое здравоохранение он конкурирует с пенициллином, ежегодно вводится более чем 300 млн людей.

Вторая половина Нобелевской премии в области физиологии и медицины присвоена китайскому химику-фармацевту **Юю Ту** за открытие в области борьбы с малярией. Она является автором нового лекарственного средства под названием артемизинин, созданного на основе экстракта полыни (Artemisia annua), известной в Китае как кингхао. Открытие этого вещества рассматривается как значительный прорыв в области тропической медицины, приведя к спасению миллионов жизней и оздоровлению людей в 20 тропических развивающихся странах.

Первое упоминание о приготовлении средства на основе полыни, эффективного в борьбе с характерным симптомом малярии или «перемежающейся лихорадкой», Ю. Ту обнаружила при изучении трактата по китайской медицине 1600-летней давности. Более позднее упоминание о холодной экстракции было найдено в трактате Ge Hong, где сказано: «Горстка кингхао погружается в два литра воды, отжать сок и пить все это». Китаянка разработала более эффективный способ холодной экстракции с использованием эфира, который позволяет сохранить активность действующего вещества полыни.

По своей химической структуре артемизинин – сесквитерпен, в состав которого входит эндопероксидный мостик и лактонное кольцо. При применении артемизинина не отмечалось тяжелых побочных эффектов, не развивалась устойчивость возбудителей к терапии. «Конечно, это был действительно счастливый момент в моей карьере исследователя» – вспоминает Ю. Ту в одном из интервью.

Примечательно, что первая научная статья Ю. Ту, посвященная артемизинину, была опубликована анонимно в 1977 году. В 1981 году она представила результаты своих исследований на специальной встрече в ВОЗ. Мировое признание пришло к китаянке только в 2011 г., когда плоды ее исследований уже активно использовались в лечении малярии.

О лауреатах

Уильям Сесиль Кэмпбелл (William C. Campbell) родился 28 июня 1930 года в г. Рамелтон, графство Донегал (Ирландия). В 1952 году окончил Тринити-колледж в Дублине с отличием в области зоологии. Продолжил обучение в США, в 1957 г. получил степень доктора философии в Висконсинском университете (University of Wisconsin-Madison). С этого момента и вплоть до 1990 года работал как биохимик и паразитолог в Институте терапевтических исследований Merck. В период с 1984 по 1990 гг. занимал должность старшего научного директора по экспериментальным исследованиям и развитию. В 2002 году У. Кемпбелл избран членом Национальной академии наук США. В настоящее время – заслуженный почетный профессор Университета Дрю (г. Мэдисон, США). В свободное время увлекается настольным теннисом и греблей.

«Вы, должно быть, шутите!» – первое, что сказал ученый, когда ему по телефону сообщили о присуждении премии. Он отметил, что сразу не смог поверить в реальность награды, поскольку в создании любого нового лекарственного средства задействовано слишком много людей. «Одна из самых больших ошибок, которые мы сделали все вместе, – и это то, о чем я много пишу в течение последних 40 лет – это тщеславное мнение о том, что люди могут создавать новые молекулы не хуже самой природы, в плане их разнообразия и эффективности. В то же время природа постоянно производит молекулы, которые людям даже в голову не приходят» – заявил ученый.

Сатоси Омура (Satoshi Omura) родился 12 июля 1935 года в префектуре Яманаси (Япония). В 1963 году получил степень магистра наук в Токийском научном университете (Tokyo Science University), затем в 1968 году – степень доктора фармацевтических наук, в 1970 г. – степень доктора химии. В 1963-1965 гг. был научным сотрудником исследовательского центра Университета Яманаси (Yamanashi University). В 1965 г. ученый начал длительное сотрудничество с институтом Китасато (Kitasato Institute), первоначально в качестве исследователя, а впоследствии занимал различные должности вплоть до назначения в 1990 году на пост президента учреждения. В настоящее время он – заслуженный почетный профессор и специальный координатор исследовательского проекта, посвященного разработке новых лекарственных средств. Кроме того, с 2005 г. является профессором химии в Университете Уэсли (США). В 2014 году за открытие авермектинов профессор С. Омура был удостоен престижной научной премии Gairdner Global Health Award.

Сегодня профессор С. Омура продолжает интенсивно публиковаться. Кроме того, ученый является одним из ведущих в своей стране покровителей японского искусства, занимает должность президента Университета искусства и дизайна Йошиби. Ученый также опубликовал несколько томов личных эссе и ежегодно издает сборники персональных работ в области классической японской каллиграфии.

Юю Ту (Youyou Tu) родилась 30 декабря 1930 года в г. Нингбо, провинция Чжэцзян (Китай), и вся ее последующая профессиональная деятельность связана исключительно с родной страной. В 1948 году она окончила среднюю школу (Xiaoshi Middle School). С 1951 по 1955 год обучалась в Медицинской школе Пекинского университета (Peking University Medical School) на факультете фармацевтических наук, который закончила в 1955 году. Далее в течение двух с половиной лет Ю. Ту обучалась традиционной китайской медицине, а после окончания обучения поступила на работу в Академию китайской медицины (сегодня – China Academy of Chinese Medical Sciences). В 1980 году удостоилась звания исследователя (в Китае эквивалентно профессору), а в настоящее время является ведущим ученым в Академии.

Юю Ту замужем за своим одноклассником, имеет двух дочерей. По ее словам, свое странное даже для Китая имя ей дал отец, взяв его из китайского поэтического изречения: «Олени блеют «Юю», когда едят дикую полынь». Связь этого изречения с последующим делом всей жизни она считает пророческим совпадением.

За открытие артемизинина в 2011 году китаянка получила премию Ласкера в области клинической медицины. Отвечая на вопрос журналистов о своем отношении к награде, Ю. Ту просто ответила: «Я слишком стара, чтобы вынести это». Что ж, теперь бедной исследовательнице придется справляться и с Нобелевской премией, причем при отягчающих обстоятельствах – она стала первой гражданкой Китайской народной республики, получившей престижную премию в области естественных наук.

Следует отметить, что Нобелевская премия 2015 года по химии вручена за исследования в области репарации ДНК. Престижную награду разделили британец шведского происхождения **Томас Линдаль (Tomas Lindahl)**, американец **Пол Модрич (Paul L. Modrich)** и американец турецкого происхождения **Азиз Санджар (Aziz Sancar)**. Результаты их исследования перспективны в поиске путей лечения различных, в том числе онкологических, заболеваний. Как известно, в опухолевых клетках некоторые пути репарации заблокированы. Вещества-ингибиторы оставшихся путей, главным образом пути эксцизионной репарации оснований, сейчас рассматриваются как новые многообещающие препараты в онкологии. Лауреаты 2015 года внесли огромный вклад в изучение репарации ДНК: сегодня известно как минимум шесть разных механизмов ее восстановления, и к исследованию четырех из них нынешние лауреаты имеют непосредственное отношение.

Тем временем на обратной стороне Луны...

17 сентября, накануне оглашения первых нобелевских лауреатов 2015 года, в Гарвардском университете состоялась юбилейная 25-я церемония вручения Шнобелевской премии (Ig Nobel Prize) за достижения в науке, «которые сначала вызывают смех, а затем заставляют задуматься». Премия учреждена в 1991 году журналом Annals of Improbable Research (США). Премия привлекает внимание к научным работам, имеющим определенную ценность, но в заголовке или содержании которых есть элементы смешного. Согласно традиции, прибывшие на церемонию номинанты получают свою награду из рук реальных лауреатов Нобелевской премии.

Шнобелевскую премию 2015 года в области медицины разделили авторы четырех научных работ, так или иначе связанных с изучением влияния поцелуев. Три из них – авторства японского ученого **Хадзиме Кимата (Hajime Kimata)**, доказавшего способность поцелуев предотвращать развитие некоторых видов аллергических реакций, прежде всего за счет влияния на иммунную систему целующихся. В последней из опубликованных работ ученый показал, что у пациентов с атопией поцелуи существенно снижают выработку аллерген-специфического иммуноглобулина Е.

Группа ученых из Института молекулярной биомедицины Коменского Университета (г. Братислава, Словакия) **Ярослава Дурдякова (Jaroslava Durdiakova), Наталия Камодьева (Natalia Kamodyova) и Петер Целек (Peter Celec)**, а также еще четыре их соавтора получили Шнобелевскую премию за исследование рисков, связанных с поцелуями. Словацкие ученые доказали, что целующиеся обмениваются не только бактериями, живущими в ротовой полости, но и участками ДНК. Генетический материал партнера удавалось идентифицировать в образцах слюны даже спустя час после поцелуя – возможно, он сохраняется дольше (ученые рассчитывают на продолжение исследований).

В категории «Медицинская диагностика» Шнобелевская премия 2015 года вручена группе ученых, доказавших, что лежачие полицейские усиливают страдания больных аппендицитом при их перевозке в карете скорой помощи, и это явление может быть значимым критерием ранней диагностики аппендицита. Основной автор исследования – британка **Хэлен Ашдаун (Helen Ashdown)**.

Роль Шнобелевской премии не стоит недооценивать, вопреки ее кажущейся легкомысленности. За смешными на первый взгляд исследованиями часто скрываются серьезная научная работа и выдающиеся умы современности. Это подтверждает и тот факт, что один из ученых, удостоенный Шнобелевской премии, стал впоследствии нобелевским лауреатом. Так, в 2000 году Шнобелевскую премию по физике получил **Андрей Гейм (Andre Geim)** за левитирующую лягушку. В 2010 году Андрей Гейм стал лауреатом Нобелевской премии в области физики за практическое получение графена, став первым исследователем в истории, который был удостоен обеих наград.

«Необъятную сферу наук я себе представляю как широкое поле, одни части которого темны, а другие освещены. Наши труды имеют своей целью или расширить границы освещенных мест, или приумножить на поле источники света. Одно свойственно творческому гению, другое – проницательному уму, вносящему улучшения» – сказал когда-то французский философ Дени Дидро. Две премии, такие разные на первый взгляд, и все связанные с ними активности, так или иначе, помогают свету науки разгораться ярче – каждая своим способом.

Подготовила ***Катерина Котенко***

Источники:
www.nobelprize.org, www.who.int, www.satoshi-omura.info, www.theguardian.com, www.improbable.com

Стандарты лечения рака почки в Украине и мире

Э.А. Стаховский

Рак почки – одно из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. В структуре опухолей почки преобладает почечноклеточный рак (ПКР), который включает в себя разные подтипы злокачественного поражения со специфическими патогистологическими и генетическими характеристиками. ПКР занимает десятое место в мире по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований и составляет 2-3% от их общего количества. Ежегодно регистрируется более 200 тыс. случаев этого заболевания.
Существует ряд препаратов для системной терапии распространенного ПКР. Тем не менее актуальным является вопрос об их сравнительной эффективности – сегодня подходы к лечению ПКР, применяемые в разных странах мира, существенно отличаются. Об этом и многом другом нашему корреспонденту рассказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.

Какова ситуация с диагностикой и лечением ПКР в Украине?

– В Украине этот диагноз ставится 5-6 тыс. пациентам ежегодно. Благодаря увеличению выявления ПКР с помощью методов визуализации, таких как ультразвуковая диагностика и компьютерная томография, количество случайно диагностированных бессимптомных форм ПКР существенно возросла. Согласно данным Национального канцер-регистра за 2013 год стадию IIIb-IV рака почки было выявлено у 1524 человек, неоперабельную форму имели 15,1% пациентов.

В отношении ПКР существует парадоксальная ситуация: при проведении ранней диагностики и при более раннем хирургическом вмешательстве мы не достигли ожидаемого результата – пациенты умирали даже в большем количестве, чем ранее. Восемь лет назад был проведен анализ данной ситуации и выявлено, что причиной смерти больных становится почечная недостаточность, которая возникает при удалении почки. И уже в связи с ней возникают инфаркты, инсульты, тромбоэмболии, приводящие к смерти пациента. В итоге онкологический пациент умирает не от рака, а от сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно мировым стандартам, если размер опухоли не превышает 3-5 см, рекомендуется сохранять почку, удаляя опухоль, поскольку сохранение или удаление почки не влияет на риск рецидива в дальнейшем. Мы подходим к решению этого вопроса иначе: на протяжении последних восьми лет, принимая решение о хирургическом вмешательстве, мы рассматриваем не величину опухоли, а размер почки. Если при резекции опухоли размером 20-30 см сохраняется 50% органа, то мы сохраняем почку. Это более сложная операция, но мы обладаем необходимыми знаниями и возможностями. В итоге большинству наших пациентов нефрэктомия не проводится.

Еще один важный момент связан с остановкой кровообращения в почке во время хирургического вмешательства. В мировой практике используют эту методику, считая ее допустимой. В нашей клинике удаление опухоли производится без остановки кровообращения – мы считаем, что это пагубно влияет на почку, и впоследствии она постепенно перестает функционировать. В итоге общие результаты хирургического лечения за последние годы заметно улучшились.

В последнее время в практике лечения онкологических заболеваний успешно применяется таргетная терапия. Какова роль таргетных препаратов в лечении рака почки?

– Проблема лечения метастазов и распространенных стадий рака почки является очень актуальной, и именно при таких поражениях значима роль таргетной терапии. Около 30% пациентов с первичным ПКР и 30% ранее прооперированных больных имеют отдаленные метастазы. Наиболее распространенными являются поражения легких (50-60%), костей (30-40%), печени (30-40%), мозга (5%). Локальные рецидивы после нефрэктомии происходят нечасто – в 2-3% случаев. Еще 10 лет назад пациенты, которые оказывались в подобной ситуации, не имели хороших перспектив.

Несмотря на относительные успехи иммунотерапии, предполагающей использование интерферона-α (ИФН-α), до начала текущего тысячелетия ПКР считался резистентным к медикаментозной терапии. С 1995 года, с появлением таргетных препаратов, подход к лечению рака почки кардинально изменился. Было выявлено, что ПКР, который является высоко васкуляризованной опухолью, связан с повышенной экспрессией таких важных мишеней для таргетной терапии, как VEGFR и EGFR, а также активацией сигнальных путей, связанных с m-TOR. В настоящее время благодаря применению таргетной терапии мы можем значительно продлевать общую выживаемость (ОВ) пациентов с распространенным ПКР. Если ранее средний показатель ОВ составлял 1-1,5 года, то на сегодняшний день этот показатель достигает 5-7 лет и, вероятно, будет увеличиваться.

Действие таргетных препаратов при ПКР состоит в том, что они уменьшают опухоль, не допускают развития метастазов, но не уничтожают заболевание в полном объеме. Следовательно, мы ищем оптимальные точки соприкосновения хирургических методов и действия таргетных препаратов; в частности, занимаемся изучением неоадъювантной таргетной терапии. При наличии у пациента опухоли большого объема вначале применяется таргетная терапия, которая приводит к уменьшению новообразования, затем опухоль удаляется хирургическим путем. В мировой онкологической практике пациенту с метастазами ПКР в обязательном порядке проводят удаление пораженной почки. Неоадъювантная таргетная терапия позволяет сократить объем хирургического вмешательства и сохранить почку. В свою очередь, наличие двух почек у пациента позволяет ему впоследствии адекватно переносить химиотерапию и ожидать более эффективных результатов лечения.

Многие лаборатории проводят клинические исследования таргетных препаратов, осуществляя поиск оптимального решения для лечения ПКР. Существуют таргетные препараты первой, второй и третьей линии терапии, зарегистрированные в Украине: акситиниб, бевацизумаб, пазопаниб, а также сунитиниб. В 2007 году сунитиниб был одобрен в странах ЕС в качестве первой и второй линии терапии распространенного рака почки и в данный момент активно используется в повседневной практике при лечении пациентов с благоприятным прогнозом заболевания по критериям MSKCC (Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга, США).

Сунитиниб – ингибитор тирозинкиназ для перорального применения, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF, участвующих в росте опухоли, патологическом ангиогенезе и появлении метастазов. Этому препарату присуща ингибирующая активность относительно более чем 80 киназ. На экспериментальных моделях различных опухолей сунитиниб продемонстрировал способность угнетать рост опухоли, ее прогрессию и/или развитие метастазов.

По результатам исследования III фазы, проведенного P.J. Escudier и соавт. (2007), в котором сунитиниб сравнивался с ИФН-α, медиана ОВ была выше в группе сунитиниба, чем в группе, которая получала терапию ИФН-α (26,4 и 21,8 мес соответственно). После остановки исследования 33% пациентов из группы интерферона были переведены на терапию сунитинибом, а 32% – другими препаратами, которые ингибировали сигнальный путь эндотелиального фактора роста. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 мес для сунитиниба в сравнении с 5 мес для интерферона. Частота объективного ответа на лечение составила 47% для группы сунитиниба в сравнении с 12% для группы ИФН-α.

На данный момент сунитиниб является одним из наиболее эффективных препаратов таргетной терапии рака почки в первой линии терапии. Он демонстрирует высокие показатели эффективности, имеет наибольший опыт применения в лечении ПКР среди всех таргетных препаратов: на протяжении 8 лет около 250 тыс. пациентов получали лечение сунитинибом.

В чем отличие стандартов лечения рака почки в Украине и в мире?

– В Украине пациенты с раком почки имеют один из самых низких показателей охвата специализированным лечением среди всех больных со злокачественными новообразованиями. Пациентам с первично-распространенным ПКР необходима системная терапия. Общий прогноз у этой категории пациентов неблагоприятный и не зависит от параметра T согласно классификации TNM: пятилетняя выживаемость таких больных не превышает 10%.

Результаты клинических исследований позволили опровергнуть убеждение о неэффективности системной терапии рака почки. Значимым является факт, что таргетные препараты для терапии ПКР отображены в ведущих рекомендациях и протоколах Евросоюза и США. В то же время в Украине для лечения данного заболевания до сих пор применяется иммунотерапия, которая не представлена в международных рекомендациях и уже давно не применяется в виде монотерапии при ПКР в развитых странах мира.

На чем бы Вы хотели акцентировать внимание наших читателей?

– Когда мы говорим о ПКР – всем пациентам, получавшим лечение, необходима диспансеризация и ежегодная ультразвуковая диагностика. При постановке диагноза ПКР важно обращаться к специалисту, который будет искать альтернативные способы лечения данного заболевания, кроме нефрэктомии. В нашем отделении достигнуты определенные успехи в проведении органосохраняющих операций при ПКР, определенные успехи, которыми мы делимся с зарубежными коллегами.

Смертность от рака почки в Украине все еще значительно превышает аналогичный показатель в странах ЕС. Таргетная терапия позволяет существенно улучшить результаты лечения рака почки, включая первично неоперабельный метастатический ПКР. Сунитиниб является стандартом первой линии терапии метастатического рака почки и обладает одними из самых высоких показателей эффективности среди всех таргетных препаратов для лечения данной патологии.

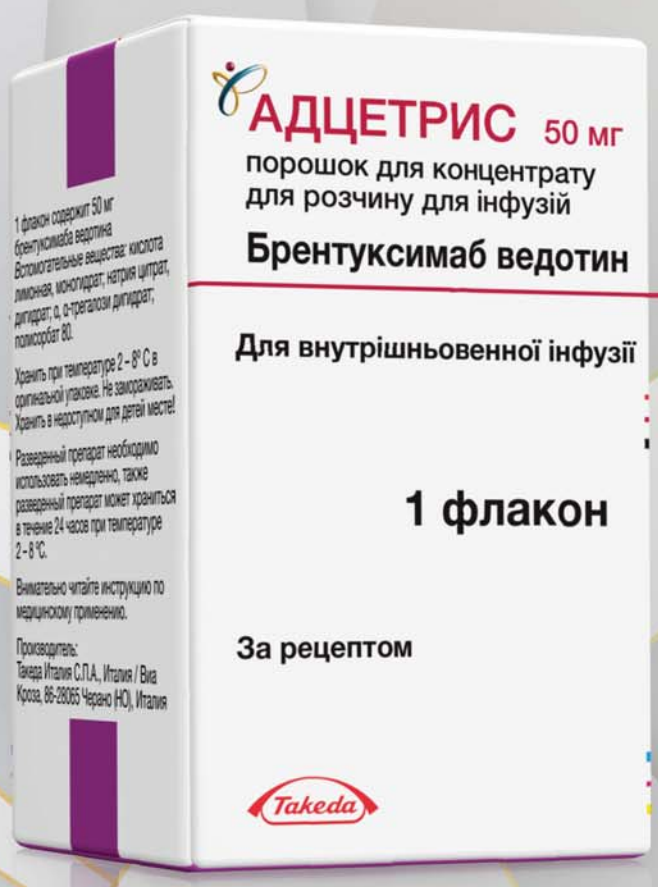
Подготовила ***Снежана Галустова***

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине
WUKSUT0315024

АДЦЕТРИС

Брентуксимаб ведотин

Інноваційна CD30-таргетна терапія з доведеною ефективністю



Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ):

- Після аутологічної трансплантації стовбурових клітин
- Після принаймні двох попередніх ліній терапії, коли аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою

Діюча речовина. Брентуксимаб ведотин. **Галузь застосування.** Онкогематологія. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТС L01XC12. **Лікарська форма.** Порошок концентрату для розчину для інфузій у флаконі, 50 мг. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ): після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапій, коли аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою. **Фармакологічні властивості.** 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. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок C D30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний компартмент. В середині клітини в процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометилауристатин Е – єдина активна сполука. **Побічні реакції.** *Часто:* периферична сенсорна нейропатія, втома, нудота, діарея, нейтропенія, блювання, пропасниця, інфекції верхніх дихальних шляхів, облисіння, свербіж, втома, реакції на інфузії у місці введення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України.** №UA/13286/01/01 від 21.10.2013. **Виробник.** Такеда Італія С.П.А., Італія.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на конференціях, семінарах і симпозіумах з медичної тематики.

ADCE-FPA-072014-003

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

Турбота про здоров'я,
Впевненість у майбутньому

Takeda

F. Montanari, C. Diefenbach, США

Рецидивирующая лимфома Ходжкина: стратегии ведения пациентов

Лимфома Ходжкина (ЛХ) в значительной степени излечима в первой линии терапии, однако приблизительно у трети пациентов нет полного ответа (ПО) на лечение или впоследствии развивается рецидив. Только половине из этих пациентов можно эффективно помочь стандартными методами. Прогноз особенно неблагоприятен для тех больных, у которых заболевание устойчиво к химиотерапии, не может быть достигнут даже временный контроль заболевания, а также для пациентов, у которых развился рецидив после высокодозовой химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК). В этом обзоре обобщены последние обновления, касающиеся ведения пациентов с рецидивом ЛХ, роль инновационного лечения, такого как брентуксимаб ведотин, и перспективные терапевтические средства, находящиеся в процессе исследования. Обсуждается роль стратегий консолидации, а также потребность в новых стратегиях для пациентов пожилого возраста.

Роль консолидации: аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК)

На протяжении более двух десятилетий стандартом ведения пациентов с резистентной или рецидивирующей ЛХ, у которых достигается достаточный контроль заболевания (ПО или минимальная остаточная болезнь) после «химиотерапии спасения», является АТСК, которая может вызвать устойчивый ответ примерно у 50% из этих больных. В качестве резервного часто используется режим, содержащий ифосфамид, карбоплатин, этопозид (ICE), ранее изученный исследовательской группой Мемориального онкологического центра Sloan Kettering и показавший частоту общего ответа (ЧОО) на уровне 84%, в том числе ПО в 26% случаев, а также режим, сочетающий дексаметазон, высокие дозы цитарабина и цисплатин (DHAP), показавший сходный уровень ответа (ЧОО 89%, включая 21% ПО).

Другие схемы на основе гемцитабина, в том числе содержащие гемцитабин, дексаметазон и цисплатин (GDP); гемцитабин, винорелбин и пегилированный липосомальный доксорубицин (GVP); а также гемцитабин, цисплатин, преднизолон (GEM-P), в исследованиях показали ЧОО около 70%, в том числе около 20% ПО. В одноцентровом исследовании E.A. Hawkes и соавт. (2014) режим GEM-P позволил достичь 80% ЧОО и 37% ПО в группе из 47 пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина, обеспечив дополнительные преимущества в отношении амбулаторного ведения и показав отсутствие перекрестной токсичности с первой линией терапии. Более интенсивные резервные схемы химиотерапии на основе алкилирующих агентов, такие как BCNU, этопозид, цитарабин и мелфалан (Mini-BEAM) и его модификация с дексаметазоном (Dexa-BEAM), предложенная Немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина, редко используются в качестве первой линии «терапии спасения» при АТСК из-за высокой токсичности и потенциальных усложнений получения гемопоэтических стволовых клеток.

Стратегии ведения пациентов после АТСК и/или рефрактерного заболевания

Примерно у 50% пациентов, у которых развивается рецидив после первой линии терапии, не удается достичь контроля заболевания посредством высокодозовой химиотерапии с последующей АТСК. В этих случаях лечение ЛХ является особенно сложной задачей, требующей инновационных подходов. Одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) конъюгат брентуксимаб ведотин и некоторые другие инновационные препараты позволяют обеспечить долгосрочный контроль заболевания в подобных подгруппах пациентов, но в целом рецидив ЛХ после АТСК или рефрактерные к химиотерапии случаи заболевания остаются в значительной степени некурабельными и относятся к области неудовлетворенных медицинских потребностей.

Брентуксимаб ведотин

Брентуксимаб ведотин представляет собой антитело против CD30, конъюгированное с монометилом ауристатином E, блокатором полимеризации микротрубочек. CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, является трансмембранным рецепторным гликопротеином, который экспрессируется на поверхности клеток Рида-Штернберга при ЛХ и клеток анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ). Он участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза лимфоцитов и не экспрессируется на поверхности покоящихся Т и В-клеток или клеток за пределами иммунной системы. Ранние исследования по изучению простых антител против CD30 (SGN-30) не показали значительной активности при ЛХ, как показано в таблице, в которой обобщены результаты всех основных клинических испытаний, проведенных с участием анти-CD30 препаратов.

В ранних исследованиях I фазы применение конъюгата брентуксимаба ведотина при рецидивах ЛХ и АККЛ продемонстрировало значительную активность и благоприятный профиль безопасности. Впоследствии в ключевом открытом исследовании II фазы 102 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ лечили брентуксимабом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, максимум 16 циклов. В этом исследовании ЧОО составила 75%, включая 34% ПО. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всех пациентов составила 5,6 месяца, медиана продолжительности ответа для пациентов, достигших ПО, составила 20,5 месяцев. Неблагоприятные события 3 степени или выше были отмечены у 55% пациентов, с наибольшей распространенностью нейтропении (20%), тромбоцитопении (8%), периферической сенсорной нейропатии (8%) и анемии (6%).

Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина сообщила об общем уровне ответа 60%, включая 22% ПО в группе из 45 пациентов, предварительно получавших интенсивное лечение, в которой 64% составляли больные с рефрактерной ЛХ. Медиана продолжительности ответа для пациентов, достигших ПО, составила 8 месяцев. Такая высокая ЧОО и допустимый профиль безопасности брентуксимаба у интенсивно леченных пациентов с ЛХ привели в 2011 году к его ускоренному утверждению FDA для лечения рецидивов ЛХ после АТСК или после двух линий комбинированной химиотерапии у больных, которым не может быть проведена АТСК. Основываясь на том, что пациенты с рефрактерностью к «химиотерапии спасения» не имеют права на АТСК, руководство Национальной онкологической сети США (NCCN) включает брентуксимаб в качестве терапевтического варианта для больных с рецидивом ЛХ после АТСК или по крайней мере двух курсов лечения независимо от их возможностей претендовать на трансплантацию.

Лечение брентуксимабом оценивалось также в качестве моста к АТСК для пациентов, рефрактерных к традиционной химиотерапии. В ретроспективном исследовании 14 больным с первичной рефрактерной или рецидивирующей ЛХ, не получавшим предварительно высокодозовую химиотерапию, с вторично рефрактерным заболеванием (n=9), сопутствующими заболеваниями (n=4) или по неизвестным причинам (n=1) был назначен брентуксимаб, после лечения которым достигнута ЧОО 71% (10/14) с 34% ПО. Из 9 пациентов с рефрактерным заболеванием у 5 достигнут ответ (у 2 – частичный, у 3 – полный) и возможность для консолидации с АТСК. В другой серии наблюдений у 18 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ терапия брентуксимабом сменялась трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТСК) с немиелоаблятивным кондиционированием. У 6 пациентов из этой группы достигнута полная ремиссия и у 8 – частичный ответ. После приживления трансплантата у всех больных частота острой реакции «трансплантат против хозяина» составила 27,8%, хронической – 56,3%. Показатели общей выживаемости в течение 2 лет и ВБП были 79% и 57,5% соответственно. В другой серии 24 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ получили 4 цикла терапии брентуксимабом, у 15 из них достигнут адекватный контроль заболевания (ЧОО 66%, в том числе 45,8% ПО) и проведена консолидация с алло-ТСК (9/15), АТСК (3/15) или тандемная АТСК (3/15). При медиане наблюдения 20 мес в этой группе не отмечено смертельных исходов или

Продолжение на стр. 20.

Таблица. Клинические исследования таргетной терапии, направленной на CD30

Препарат	Исследование	Количество пациентов	Количество пациентов после АТСК, %	Ответ при ЛХ
SGN-30	Фаза I	21 ЛХ, 3 НХЛ	83%	19%
SGN-30	Фаза II	38 ЛХ, 41 АККЛ	68%	ЧОО ЛХ 0%, АККЛ 17%
Брентуксимаб	Фаза I	38 ЛХ, 5 АККЛ, 1 ПТКЛ	68%	ЧОО 59%, ПО: 34%
Брентуксимаб	Фаза I	42 ЛХ, 2 АККЛ, 1 АИТЛ	100%	ЧОО 38%, ПО: 24%
Брентуксимаб	Фаза II	102 ЛХ	100%	ЧОО 75%, ПО: 34%
Брентуксимаб	Ретроспективное	45 ЛХ	87%	ЧОО 60%, ПО: 22%
Брентуксимаб	Ретроспективное	14 ЛХ	0%	ЧОО 71%, ПО: 36%
Брентуксимаб	Ретроспективное	24 ЛХ	58%	ЧОО 66%, ПО: 45,8%
Брентуксимаб	Ретроспективное	11 ЛХ	0%	ЧОО 87,5%, ПО: 50%
Брентуксимаб	Серия клинических случаев	25 ЛХ	100% (после алло-ТСК)	ЧОО 50%, ПО: 38%
Брентуксимаб	Ретроспективное	38 ЛХ, старше 60 лет	85%	ЧОО 56%, ПО: 38%

F. Montanari, C. Diefenbach, США

Рецидивирующая лимфома Ходжкина: стратегии ведения пациентов

Продолжение. Начало на стр. 19.

рецидивов заболевания. Нет данных относительно частоты реакций «трансплантат против хозяина».

Два текущих исследования изучают роль брентуксимаба в качестве первой линии «терапии спасения», предшествующей АТСК. На заседании Американского общества гематологии в 2012 году R. Chen сообщил промежуточные результаты применения брентуксимаба в качестве первой линии «терапии спасения», согласно которым ЧОО на лечение составила 87,5%, а достижение ПО отмечено у 50% пациентов. В 2013 году на Международной конференции по злокачественным лимфомам Мемориальный онкологический центр Sloan Kettering представил свои промежуточные результаты последовательной терапии брентуксимабом и ICE, сообщив об уровнях ПО 33% при монотерапии брентуксимабом и 92% – при использовании последовательной стратегии.

Чтобы оценить потенциал брентуксимаба в предотвращении рецидивов у пациентов с высоким риском минимальной остаточной болезни после АТСК, проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы, которое продолжается в настоящее время и, как ожидается, будет завершено в 2016 году (AETHERA, NCT01100502). Данные по нему пока не сообщаются.

Брентуксимаб также представляется эффективным в стратегии повторного лечения у отдельных пациентов. У 21 больного ЛХ, которые повторно получали терапию брентуксимабом, ЧОО составила 60% при 30% ПО, а медиана продолжительности ответа – 9,5 месяцев. Неблагоприятные события, ведущие к прерыванию терапии, произошли у 31% пациентов и были, как правило, аналогичны таковым при первичном лечении (за исключением периферической невропатии, которая была более тяжелой в этой группе больных). Исходно у 48% пациентов, поступающих в исследование, ранее наблюдалась невропатия, и в 69% случаев отмечалось развитие или ухудшение ранее существующей нейропатии.

У пациентов с рецидивами после алло-ТСК брентуксимаб эффективен, но, похоже, проявляет выраженную токсичность. В группе из 25 пациентов с рецидивами ЛХ, ранее не получавших брентуксимаб, а также перенесших интенсивное лечение (в среднем 9 линий терапии), ЧОО составила 50%, в том числе 38% ПО при медиане ВБП 7,8 месяца. Однако более трети пациентов в этом исследовании (36%) были вынуждены приостановить лечение из-за побочных эффектов. Подобное увеличение частоты побочных эффектов (36 по сравнению с 20%), указанное в ключевом исследовании, скорее всего, является следствием совокупной токсичности брентуксимаба в контексте коморбидности, вызванной предшествующими линиями интенсивной химиотерапии.

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании изучалась эффективность и безопасность брентуксимаба у пациентов старше 60 лет. ЧОО в этой возрастной группе составила 56% у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ; установлена значимость этого препарата в ведении больных. Тем не менее токсичность была значительной по сравнению с младшей группой пациентов, отмечены более высокие показатели анемии (30 против 10%), периферической сенсорной нейропатии (60 против 46%) и усталости (58 против 43%) соответственно. Однако другие проявления токсичности 3-4 степени (нейтропения, анемия, тромбоцитопения) были похожи между группами (20 против 16%).

Выводы

В то время как множественные рецидивы ЛХ остаются неизлечимыми, сегодня доступно больше вариантов лечения, чем ранее. Брентуксимаб в настоящее время исследуется в первой линии терапии и при первом рецидиве ЛХ, а также в сочетании со стандартными и новыми препаратами. Другие развивающиеся терапевтические стратегии включают в себя иммуномодулирующие методы лечения, которые могут дополнительно изменить ситуацию с рецидивирующей ЛХ в том случае, если они в состоянии обеспечить долгосрочный контроль заболевания. Усовершенствование системы стратификации риска поможет лучше адаптировать соответствующие методы лечения и интенсивность применяемой терапии у пациентов с рецидивами ЛХ. Для пожилых больных и пациентов с низким функциональным статусом необходимы выделенные клинические испытания, с тем чтобы лучше определить тонкий баланс между интенсивностью терапии, коморбидностью и риском основного заболевания.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Curr Hematol Malig Rep (2014) 9: 284-293.

Перевод с англ. ***Катерины Котенко***

ADCE-PUB-092015-9

Новые и обновленные рекомендации профильных ассоциаций – интересные аспекты (I полугодие 2015 г.)

Наследственный колоректальный рак: уточнения по методам молекулярной диагностики и срокам скрининга

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) одобрило с некоторыми уточнениями ранее изданные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) по ведению пациентов с наследственными синдромами рака толстой кишки, такими как семейный аденоматозный полипоз (САП) и наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР), или синдром Линча.

Наследственные формы колоректального рака составляют 5-6% в структуре заболеваемости. Речь идет о хорошо изученных мутациях, которые четко ассоциируются с высоким риском развития опухолей толстой кишки, а при синдроме Линча – и других локализаций рака. Американские эксперты согласны с европейскими коллегами в отношении рекомендации назначать генетическое консультирование всем пациентам с раком толстой кишки на момент постановки диагноза, поскольку его результаты могут повлиять на дальнейшую тактику ведения больных. Роль молекулярных методов верификации диагноза возрастает с каждым годом. В настоящее время существует возможность определять молекулярные маркеры канцерогенеза для подтверждения диагноза наследственных форм КР. Европейские и американские эксперты рекомендуют оценивать биоптаты опухолей на несостоятельность механизма устранения ошибок спаривания оснований ДНК (mismatch repair, MMR) путем иммуногистохимического анализа для выявления дефицита ферментов MMR и/или тестирования на нестабильность микросателлитов (НМС).

Микросателлиты, или простые повторяющиеся последовательности, – это короткие фрагменты ДНК, состоящие из повторов одинаковых пар оснований. Увеличение их количества отражает накопление ошибок репликации и готовность клетки к злокачественному перерождению.

Ценность исследования НМС заключается в высокой специфичности. ННКР возникает из-за мутаций генов, кодирующих ферменты MMR, и поэтому фактически все опухоли, возникающие в результате наследственного рака, будут иметь высокую НМС. Вместе с тем исследование НМС дорогостояще, требует экстракции ДНК клеток опухоли и является сравнительно малодоступным, кроме того, чувствительность метода зависит от характеристик пациента. Например, у лиц старше 70 лет тестирование на микросателлиты менее чувствительно в связи с возрастным, а не наследственным дефицитом ферментов MMR. Поэтому были предложены различные клинические критерии для оценки целесообразности проведения теста НМС. Наиболее известными и признанными ASCO являются критерии Бетесда (Bethesda guidelines), в которых перечислены категории пациентов, подлежащие исследованию на НМС:

- пациенты с КР, диагностированным в возрасте 50 лет;
- пациенты с множественными колоректальными или другими ННКР-ассоциированными опухолями, возникшими либо одновременно (синхронные), либо позже (метахронные);
- пациенты с КР, диагностированным в возрасте до 60 лет, у которых опухоль имеет микроскопические признаки НМС;
- пациенты, имеющие одного или более родственников первой степени родства с диагностированной в возрасте 50 лет и младше ННКР-связанной опухолью;
- пациенты, имеющие двух и более родственников первой или второй степени родства с диагностированной ННКР-связанной опухолью в любом возрасте.

Более простой метод, который можно применять рутинно для скрининга всех образцов колоректальных опухолей, – стандартное иммуногистохимическое определение ферментов MMR.

Еще одно отличие рекомендаций ASCO от ESMO заключается в подходах к скринингу на САП. ESMO рекомендует носителям мутаций APC (или лицам группы риска) каждые 2 года проходить сигмоидоскопию, начиная с возраста 12-14 лет. Эксперты ASCO рекомендуют начинать скрининговые сигмоидоскопии или колоноскопии с 10-11 лет, повторяя процедуру каждые 1-2 года. ESMO рекомендует после хирургического лечения проводить повторные обследования с интервалом 1-5 лет, в зависимости от количества обнаруженных полипов. Американские эксперты считают этот интервал слишком большим и рекомендуют проводить обследование каждые 6-12 мес при наличии остатков прямой кишки или в интервале 6 мес – 5 лет, если оперативное вмешательство было завершено формированием илеоанального анастомоза.

Stoffel E.M., Mangu P.B., Limburg P.J.
Oncol Pract. 2015 May; 11(3): e437-41.

Асимптомные кисты поджелудочной железы: наблюдать или оперировать?

Недавно опубликованные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) проливают свет на такую малоизученную проблему, как асимптомные кисты поджелудочной железы. В связи с широким использованием современных визуализационных методов диагностики возрастает частота обнаружения панкреатических кист. Примерно в 15% случаев выполнения МРТ-обследования органов брюшной полости по поводу других заболеваний кисты поджелудочной железы обнаруживаются как случайная находка, что вызывает беспокойство у врачей и пациентов. Последующие вмешательства могут быть неоправданно дорогими и инвазивными. Смысл наблюдательной тактики в таких случаях заключается в том, чтобы не пропустить минимальную вероятность малигнизации кист, но и не навредить пациенту излишними процедурами.

По мнению экспертов AGA, пациентов с выявленными асимптомными слизистыми кистами любого размера рекомендуется повторно обследовать с интервалом в 2 года, а если киста остается без изменений в течение 5 лет, дальнейшее наблюдение можно прекратить.

Риск малигнизации панкреатических кист составляет примерно 0,24% в год. Риск минимален, если в течение 5 лет киста остается без изменений. Стоимость наблюдения пациента и риски, связанные с оперативным лечением, намного превышают риск малигнизации стабильных кист.

Хирургическое удаление кисты рекомендуется только при наличии более одного признака озлокачествления по данным МРТ и эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), и только в центрах с большим опытом выполнения операций на поджелудочной железе. Если при патоморфологическом исследовании резекционного материала отсутствуют признаки инвазивного рака или дисплазии, дальнейшее наблюдение после выполненной резекции не требуется.

Самую высокую специфичность диагностики злокачественного перерождения кисты обеспечивает тонкоигольная биопсия под контролем ЭУЗИ с последующим цитологическим исследованием. Если по данным МРТ и ЭУЗИ киста состоит из твердой части и расширенного панкреатического протока, то вероятность малигнизации следует считать высокой даже при сомнительных результатах цитологического исследования.

После резекции кисты, если это не была тотальная панкреатэктомия, следует продолжать наблюдение пациента с повторными МРТ каждые 2 года. Более частые обследования рекомендуются после удаления кисты с признаками инвазивного рака, особенно если нет уверенности в полной резекции пораженных тканей.

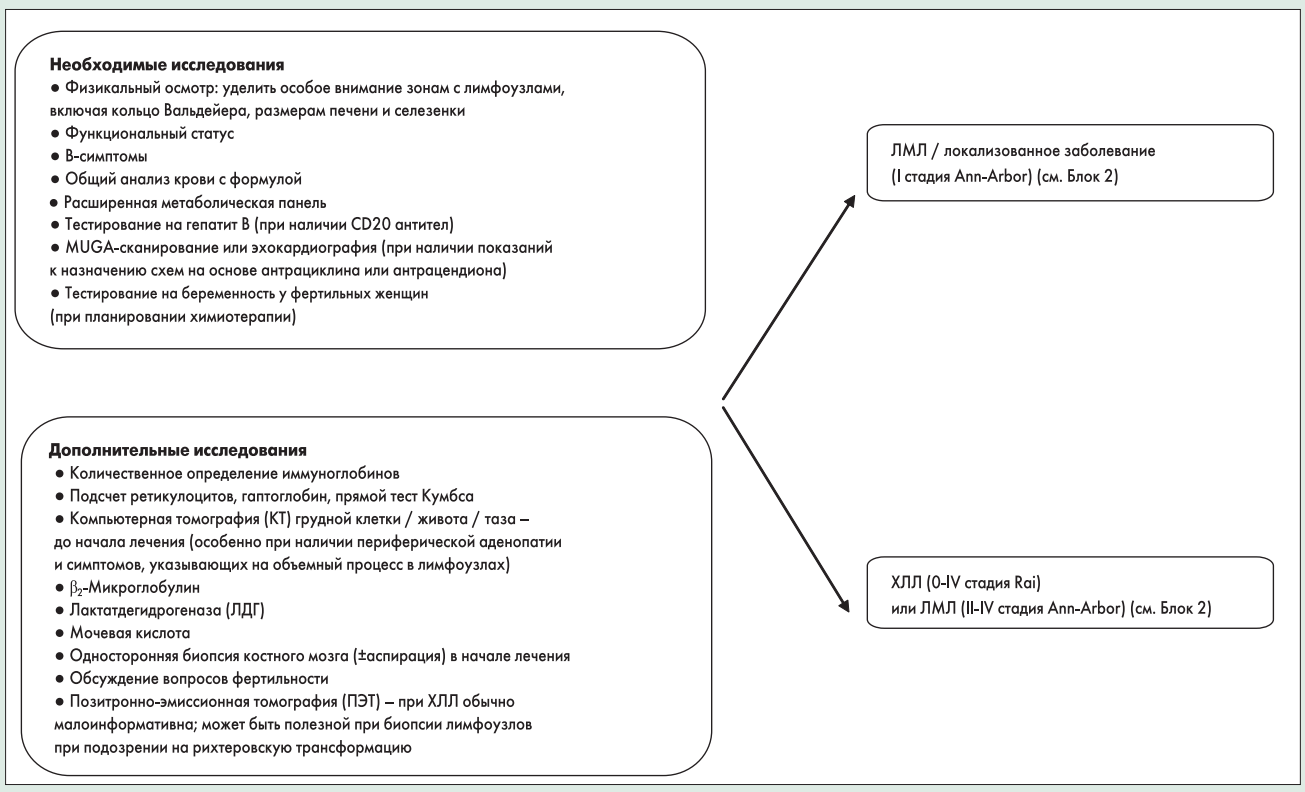
Vege S.S., Ziring B., Jain R. et al.
Gastroenterology. 2015 Apr; 148(4): 819-22.

National Comprehensive Cancer Network®

Хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/ лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – опухолевое заболевание системы крови, характеризующееся пролиферацией и накоплением в крови, костном мозге и лимфоидных органах морфологически зрелых и иммунологически некомпетентных В-лимфоцитов, имеющих характерный иммунофенотип. ХЛЛ и ЛМЛ являются различными манифестациями одного и того же заболевания. В обоих случаях основным субстратом являются клональные малые В-лимфоциты. Отличия заключаются в том, что основная масса опухолевых лимфоцитов при ХЛЛ сосредоточена в костном мозге и периферической крови, а при ЛМЛ – в лимфатических узлах.

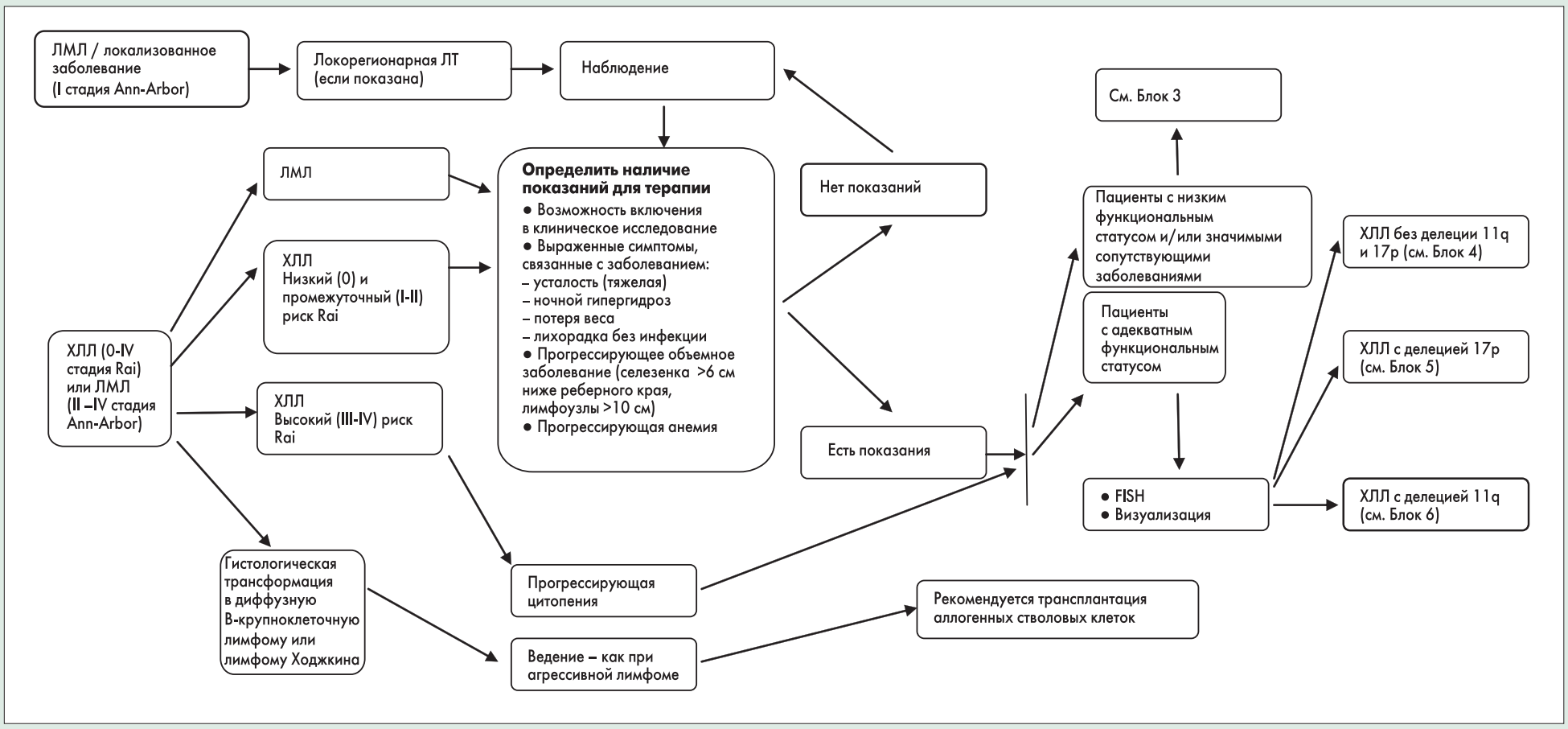


Блок 1. Первичная диагностика

Диагностика

Диагноз ХЛЛ требует наличия ≥5000 клональных В-клеток/мкл (5×10^9/л) в периферической крови, установленного по данным флоуцитометрии. Наличие меньшего количества В-клеток при отсутствии пальпируемых лимфоузлов и других клинических признаков лимфопролиферативного заболевания обозначается как моноклональный В-лимфоцитоз (МВЛ). У пациентов с МВЛ часто наблюдаются благоприятные в молекулярном плане очаги, мутированный ген IGHV, хромосомная аномалия del(13q) или нормальная цитогенетика. Вероятность прогрессирования МВЛ в ХЛЛ составляет 1,1% в год. Диагноз ЛМЛ устанавливается при наличии лимфаденопатии и/или спленомегалии с содержанием В-лимфоцитов в периферической крови $<5\times10^9$/л.

Необходимым этапом диагностики ХЛЛ/ЛМЛ является иммунофенотипирование. В случае ХЛЛ, как правило, достаточно флоуцитометрии периферической крови, биопсия костного мозга обычно не требуется. Диагноз ЛМЛ в идеале должен быть подтвержден с помощью биопсии лимфоузла. Поверхностные клеточные маркеры для флоуцитометрических исследований должны включать каппа/лямбда, CD19, CD20, CD5, CD23 и CD10. Если флоуцитометрия используется для



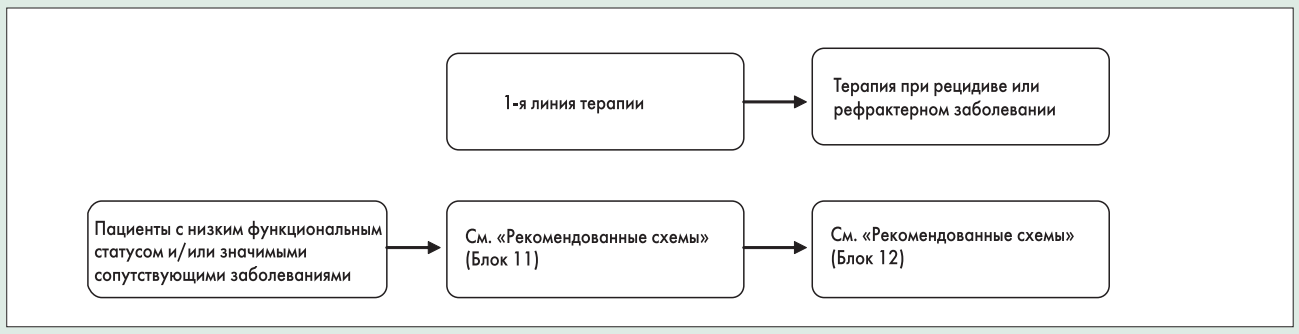
Блок 2. Клиническая картина

Продолжение на стр. 22.

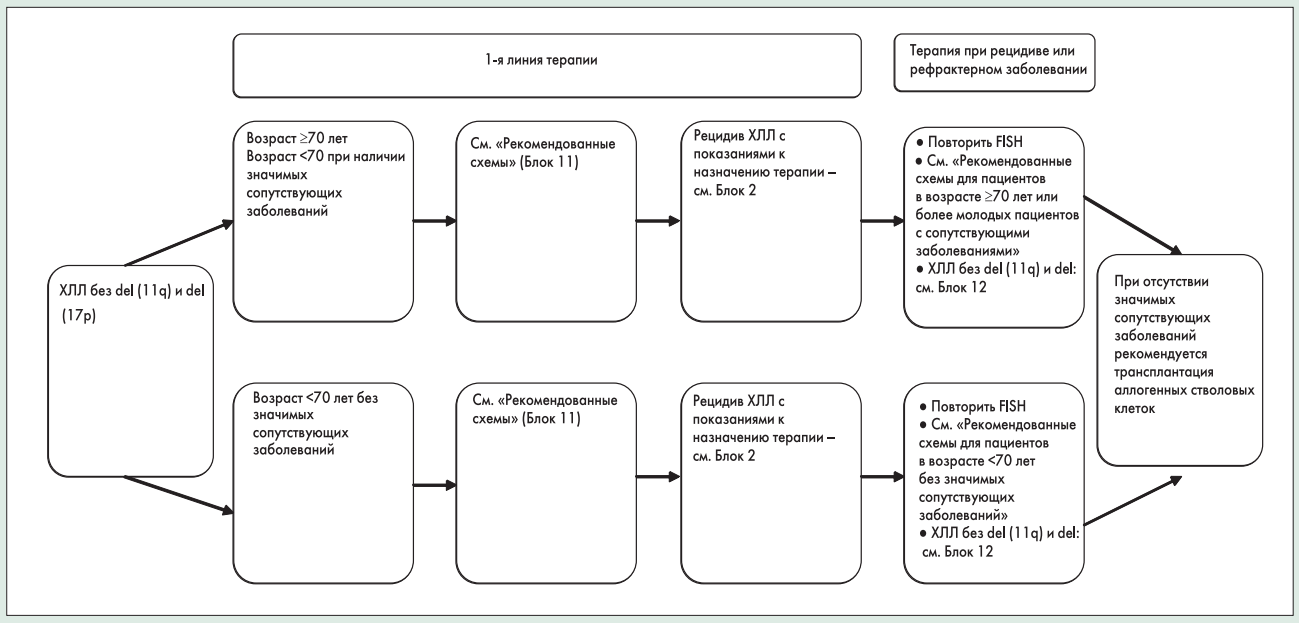
Хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

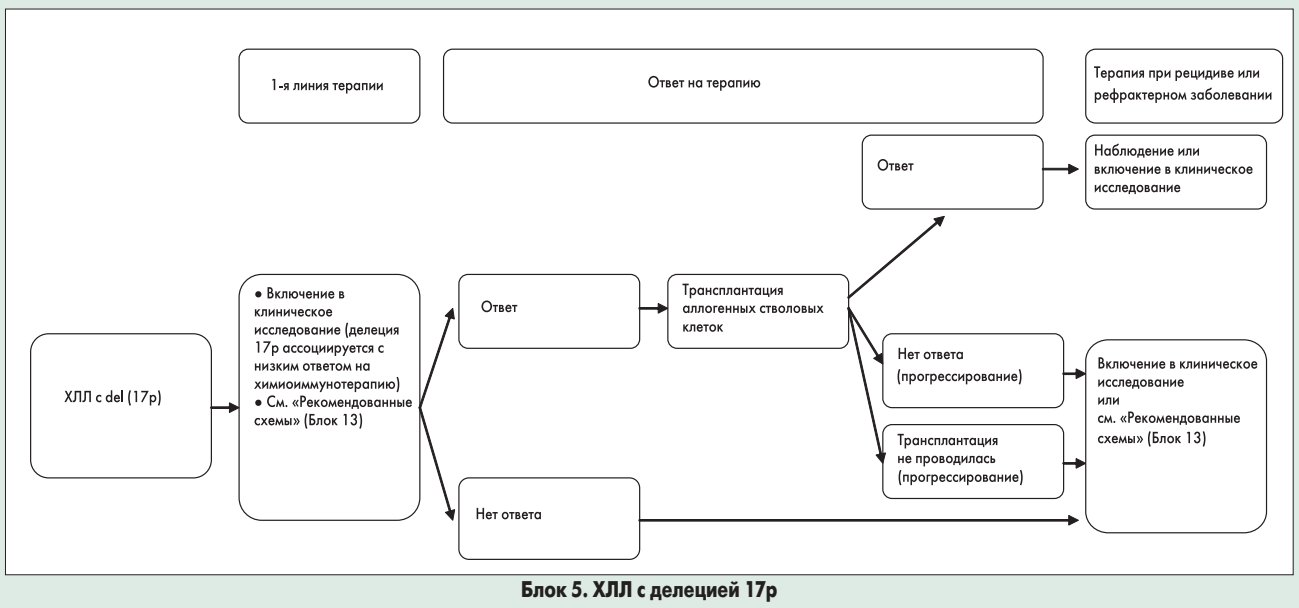
Продолжение. Начало на стр. 21.



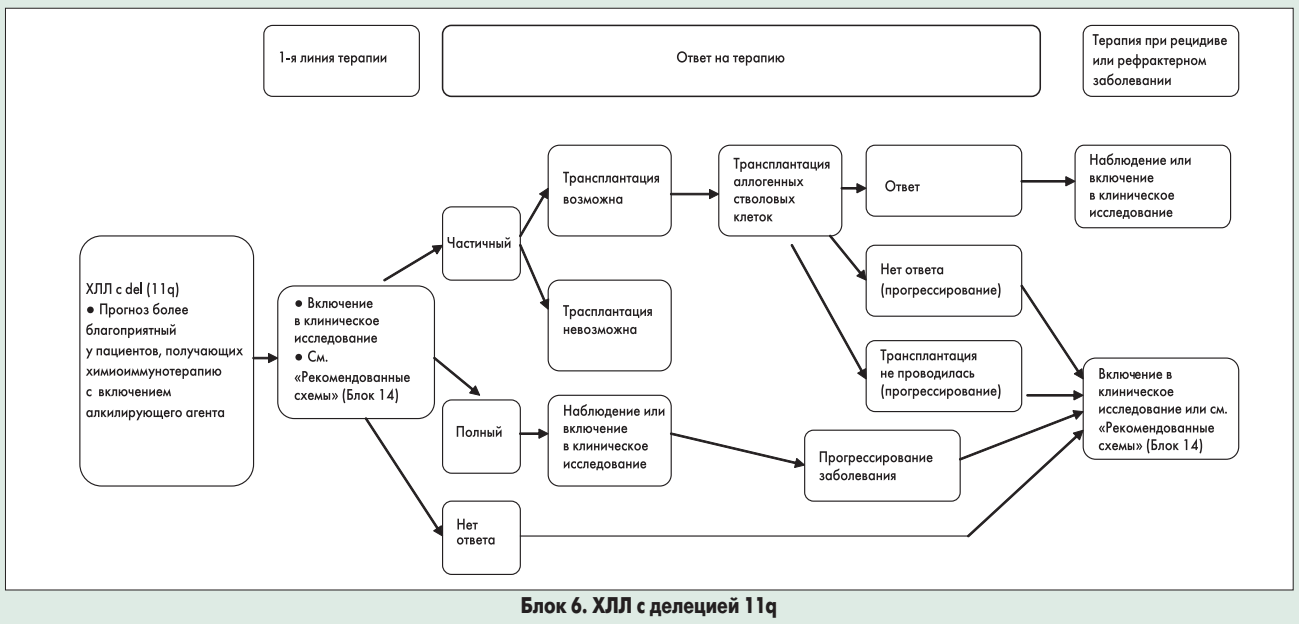
Блок 3. Пациенты с низким функциональным статусом



Блок 4. ХЛЛ без делеций 11q и 17p



Блок 5. ХЛЛ с делецией 17p



Блок 6. ХЛЛ с делецией 11q

установления диагноза, дополнительно следует оценить циклин D1 или наличие t(11;14) для исключения лимфомы из клеток мантии. Если флоуцитометрия не позволила установить диагноз, проводят иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов. Рекомендованная иммуногистохимическая панель включает CD3, CD5, CD10, CD20, CD23 и циклин D1.

Типичный иммунофенотип ХЛЛ/ЛМЛ – CD5+, CD10-, CD19+, CD20 сомнительный, поверхностный иммуноглобулин сомнительный, CD23+, CD43+/- и циклин D-. Необходимо дифференцировать ХЛЛ/ЛМЛ и лимфому из клеток мантии, поскольку оба заболевания являются CD5+ В-клеточными опухолями.

По последним данным, комплексный кариотип (≥3 не связанных хромосомных аномалий более чем в 1 клетке при обычном кариотипировании стимулированных клеток ХЛЛ) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Традиционный цитогенетический анализ в метафазе трудноосуществим, что обусловлено очень низкой пролиферативной активностью лейкемических клеток in vitro. Поэтому стандартным методом, позволяющим выявлять хромосомные аномалии, является цитогенетический анализ в интерфазе.

Прогностические факторы

За последнее десятилетие был идентифицирован ряд факторов, имеющих прогностическую значимость у пациентов с ХЛЛ, в том числе сывороточные (тимидинкиназа, β_2-микроглобулин) и генетические маркеры (мутационный статус IGHV).

Мутационный статус гена IGHV (вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулина) является важным предиктором выживаемости. Немутированный IGHV (≥98% гомологичность с геном зародышевой линии) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и значительно сниженной выживаемостью по сравнению с мутированным IGHV независимо от стадии заболевания. Кроме того, вовлечение гена VH3-21 ассоциируется с неблагоприятными исходами независимо от мутационного статуса.

Экспрессия CD38 (≥7% В-лимфоцитов) и/или ZAP70 (≥20% В-лимфоцитов) связана с более низкими показателями выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

Среди флоуцитометрических маркеров CD49d является наиболее сильным прогностическим параметром и единственным маркером, не зависящим от результатов FISH и статуса IGHV.

CD38 и ZAP70 положительно коррелируют с немутированным IGHV и могут использоваться как суррогатные маркеры мутационного статуса IGHV.

Повышенные уровни β_2-микроглобулина являются сильным независимым предиктором интервала без лечения, ответа на терапию и ОВ, в том числе у пациентов, получающих 1-ю линию химиоиммунотерапии. Важным преимуществом β_2-микроглобулина является простота определения, однако следует учитывать влияние почечной дисфункции.

Цитогенетические аномалии, выявляемые с помощью FISH, присутствуют более чем у 80% пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения.

Блок 7. Поддерживающая терапия	
Повторные инфекции синусов или легких, требующие внутривенной антибиотикотерапии или госпитализации	• Антимикробные препараты по показаниям • Определение IgG сыворотки; при уровне <500 мг/дл: – иммуноглобулин внутривенно 0,3-0,5 г/кг – коррекция дозы и интервала введения для поддержания уровня в сыворотке около 500 мг/дл
Противоинфекционная профилактика	• Рекомендуется пациентам, получающим аналог пурина и/или алемтузумаб (во время терапии или по ее окончании) – профилактика герпесвирусной инфекции (ацикловир или эквивалентный препарат) – профилактика пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол или эквивалентный препарат) • Алемтузумаб: высокий риск реактивации цитомегаловирусной инфекции. Стандартное ведение не разработано. Может использоваться ганцикловир (перорально или внутривенно) при наличии виремии или при увеличении вирусной нагрузки. Виремию CMV необходимо оценивать с помощью количественной ПЦР каждые 2-3 нед. Рекомендуется консультация инфекциониста • Пациентам группы риска, получающим анти-CD20 моноклональные антитела и алемтузумаб, рекомендуется профилактика гепатита В
Аутоиммунные цитопении	• Аутоиммунная гемолитическая анемия: подсчет ретикулоцитов, гаптоглобин
Вакцинация	• Вакцинация против гриппа ежегодно • Пневмококковая вакцина (предпочтительно Превнар) каждые 5 лет • Противопоказаны все живые вакцины, в том числе против herpes zoster
Поддержка препаратами крови	• Трансфузия согласно локальным или опубликованным стандартам • Для предупреждения болезни «трансплантат против хозяина», связанного с трансфузией, все препараты крови должны подвергаться облучению
Синдром лизиса опухоли	• Профилактика рекомендуется пациентам группы риска с объемным процессом
Реакции обострения симптомов со стороны опухоли	• Ведение реакции обострения рекомендуется пациентам, получающим леналидомид • Реакции обострения симптомов со стороны опухоли: увеличение лимфоузлов – болезненное или с признаками локального воспаления, развивающееся после начала лечения; также может ассоциироваться с увеличением селезенки, лихорадкой и сыпью Лечение: – стероиды (например, преднизолон 25-50 мг перорально 5-10 дней) – антигистаминные препараты для устранения зуда и сыпи (цетиризин 10 мг перорально 4 раза в день или лоратадин 10 мг перорально 1 раз в день) Профилактика: – рекомендуется у пациентов с лимфоузлами >5 см – стероиды (например, преднизолон 20 мг перорально 5-7 дней с последующим быстрым снижением дозы в течение 5-7 дней)
Тромбопрофилактика	• Рекомендуется для предупреждения тромбоэмболических событий у пациентов, получающих леналидомид – аспирин 81 мг/сут при уровне тромбоцитов >50×10⁹/л – пациенты, находящиеся на антикоагулянтной терапии (например, варфарином), не нуждаются в назначении аспирина

Блок 8. Классификация стадий ХЛЛ по K. Rai

Стадия	Описание	Риск
0	Лимфоцитоз >15×10⁹/л в крови и более 40% лимфоцитов в костном мозге	Низкий
I	Стадия 0 + увеличение лимфатических узлов	Промежуточный
II	Стадия 0-I с гепатомегалией и/или спленомегалией	Промежуточный
III*	Стадия 0-II + гемоглобин <110 г/л или гематокрит <33%	Высокий
IV	Стадия 0-III + тромбоциты <100×10⁹/л	Высокий

*Иммуноопосредованные цитопении не могут использоваться для определения стадии.

Блок 9. Классификация стадий ХЛЛ по J. Binet

Стадия	Характеристика
A	Гемоглобин ≥100 г/л, тромбоциты ≥100×10⁹/л, увеличение лимфатических узлов менее чем в 3 зонах
B	Гемоглобин ≥100 г/л, тромбоциты ≥100×10⁹/л, увеличение лимфатических узлов в ≥3 зонах
C	Гемоглобин <100 г/л и/или тромбоциты <100×10⁹/л независимо от количества зон с увеличенными лимфоузлами

*Иммуноопосредованные цитопении не могут использоваться для определения стадии.

Блок 10. Критерии ответа на терапию ХЛЛ

Параметр	Полная ремиссия (все критерии + отсутствие конституитивных симптомов ХЛЛ)	Частичная ремиссия (≥2 критерия А + ≥1 критерий В)	Прогрессирование заболевания (появление новых очагов + ≥1 критерий А или В)
Группа А – критерии, характеризующие опухолевую нагрузку			
Лимфаденопатия	Нет лимфоузлов >1,5 см	Уменьшение ≥50%	Увеличение ≥50%
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение ≥50%	Увеличение ≥50%
Спленомегалия	Нет	Уменьшение ≥50%	Увеличение ≥50%
Костный мозг	Нормальная клеточность, <30% лимфоцитов, В-лимфоидные узелки отсутствуют; гипоклеточный костный мозг = полный ответ с неполным восстановлением костного мозга	50% уменьшение инфильтрации костного мозга или В-лимфоидных узелков	
Лимфоциты периферической крови	<4000/мкл	Уменьшение ≥50%	Увеличение ≥50%
Группа В – критерии, характеризующие функцию системы гемопоэза (костного мозга)			
Тромбоциты без назначения факторов роста	>100 000/мкл	>100 000/мкл или увеличение ≥50%	Уменьшение ≥50% вследствие ХЛЛ
Гемоглобин без гемотрансфузий и назначения факторов роста	>11,0 г/дл	>11,0 г/дл или увеличение ≥50%	Уменьшение на ≥2 г/дл вследствие ХЛЛ
Нейтрофилы без назначения факторов роста	>1500/мкл	>1500/мкл или увеличение >50%	
Стабилизация заболевания = отсутствие прогрессирования заболевания при несоответствии критериям частичной ремиссии.			

Блок 11. Рекомендованные схемы терапии (в порядке предпочтительности) ХЛЛ без del (11q) и del (17p)

Пациенты с низким функциональным статусом и/или значимыми сопутствующими заболеваниями (которые не могут переносить аналоги пурина)	Пациенты в возрасте ≥70 лет и более молодые пациенты с сопутствующими заболеваниями – первая линия терапии	Пациенты в возрасте <70 лет без значимых сопутствующих заболеваний – первая линия терапии	Рецидив или рефрактерность к терапии
• Обинутузумаб + хлорамбуцил • Офатумумаб + хлорамбуцил • Ритуксимаб + хлорамбуцил • Обинутузумаб • Ритуксимаб • Хлорамбуцил • Кортикостероиды (пульс-терапия)	• Обинутузумаб + хлорамбуцил • Офатумумаб + хлорамбуцил • Ритуксимаб + хлорамбуцил • Бендамустин (70 мг/м² в цикле 1 с повышением дозы до 90 мг/м² при хорошей переносимости) ± ритуксимаб • Обинутузумаб • Флударабин ± ритуксимаб • Хлорамбуцил • Ритуксимаб • Кладрибин	Химиоиммунотерапия: • FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) • FR (флударабин, ритуксимаб) • PCR (пентостатин, циклофосфамид, ритуксимаб) • Бендамустин ± ритуксимаб	См. «Рекомендованные схемы при рецидивной / рефрактерной к терапии ХЛЛ без del (11q) и del (17h) (Блок 2/7)

Блок 12. Рекомендованные схемы терапии (в порядке предпочтительности) ХЛЛ без del (11q) и del (17p) – рецидив или рефрактерность к терапии

Пациенты в возрасте ≥70 лет и более молодые пациенты с сопутствующими заболеваниями – первая линия терапии	Пациенты в возрасте <70 лет без значимых сопутствующих заболеваний – первая линия терапии
• Ибрутиниб • Иделалисиб ± ритуксимаб • Химиоиммунотерапия: - FCR в сниженных дозах - PCR в сниженных дозах - бендамустин ± ритуксимаб - метилпреднизолон в высокой дозе ± ритуксимаб - ритуксимаб + хлорамбуцил • Офатумумаб • Обинутузумаб • Леналидомид ± ритуксимаб • Алемтузумаб ± ритуксимаб • Ритуксимаб в дозоинтенсивном режиме	• Ибрутиниб • Иделалисиб ± ритуксимаб • Химиоиммунотерапия: – FCR – PCR – бендамустин ± ритуксимаб – флударабин + алемтузумаб – RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон) – OFAR (оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб) • Офатумумаб • Обинутузумаб • Леналидомид ± ритуксимаб • Алемтузумаб ± ритуксимаб • метилпреднизолон в высокой дозе ± ритуксимаб

Наиболее частые аномалии – del(13q) (55%) как единственное отклонение, затем следуют del(11q) (18%), трисомия 12 (16%), del(17p) (7%) и del(6q) (7%). Del(13q) как единственная аномалия ассоциируется с благоприятным прогнозом и наиболее длительной медианой выживаемости (133 мес). Del(11q) часто ассоциируется с выраженной лимфаденопатией, прогрессированием заболевания и более короткой медианой выживаемости (79 мес). У пациентов с del(11q) и полной утратой функции гена ATM может наблюдаться сниженный ответ на лучевую терапию и цитотоксические препараты, что отражается неблагоприятным клиническим исходом.

Недавно было установлено, что ранее не леченные пациенты с del(11q) хорошо отвечают на комбинированную терапию флударабином и циклофосфамидом. Следовательно, добавление алкилирующего агента к флударабину может ослаблять неблагоприятную прогностическую значимость del(11q).

Аномалия del(17p), которая отражает утрату гена TP53 и часто сопровождается мутациями оставшейся аллели TP53, ассоциируется с неблагоприятными исходами – коротким интервалом без лечения, короткой медианой выживаемости (32 мес) и низким ответом на химиотерапию.

Мутации гена TP53 могут наблюдаться при отсутствии del(17p) и являются независимым предиктором сниженной выживаемости и повышенной резистентности к химиотерапии.

Мутации генов NOTCH1, SF3B1 и BIRC3 обнаруживаются у 4-15% пациентов с впервые диагностированной ХЛЛ. У больных, рефрактерных к флударабину, они наблюдаются намного чаще (в 15-25% случаев). Интегрированная прогностическая модель, включающая эти новые маркеры, позволяет классифицировать пациентов на 4 группы: высокий риск (аномалии TP53 и/или

Продолжение на стр. 24.

Хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 21.

BIRC3), промежуточный риск (мутации NOTCH1 и/или SF3b1, и/или наличие del(11q), низкий риск (наличие только трисомии 12) и очень низкий риск (наличие только del(13q). Средняя 10-летняя выживаемость для этих групп составляет 29, 37, 57 и 69% соответственно.

Мутация NOTCH1 независимо ассоциируется с рихтеровской трансформацией (45 vs 5% без мутации через 15 лет; p<0,001).

Обследование

Диагностические процедуры при ХЛЛ/ЛМЛ не отличаются от таковых при других лимфоидных опухолях. Количественное определение иммуноглобулинов может быть информативным у пациентов с частыми инфекциями. Характер вовлечения костного мозга (диффузный vs очаговый) имеет прогностическую значимость, однако в настоящее время не оценивается, учитывая наличие более значимых иммуногистохимических и флоуцитометрических маркеров, которые можно оценить с помощью анализа периферических лимфоцитов.

Компьютерная томография (КТ) помогает мониторировать прогрессирование заболевания у пациентов с новыми симптомами, у которых периферическая лимфаденопатия отсутствует. У бессимптомных больных периодическое КТ-исследование не рекомендуется.

У пациентов с анемией необходимы подсчет ретикулоцитов и прямой тест Кумбса для исключения возможности гемолиза и «чистой» формы аплазии системы красной крови.

ПЭТ-сканирование при ХЛЛ малоинформативно, но может помочь выбрать лимфоузел для биопсии при подозрении на рихтеровскую трансформацию.

Определение стадии заболевания

В настоящее время во всем мире для определения стадии заболевания у пациентов с ХЛЛ используются две системы – Rai и Binet. Обе системы основаны исключительно на данных физикального обследования (наличие вовлечения лимфоузлов, гепато- и/или спленомегалии) и параметрах крови (наличие анемии или тромбоцитопении). Выживаемость пациентов с заболеванием низкого риска (Rai 0; медиана выживаемости 150 мес) практически не отличается от таковой в общей популяции аналогичного возраста. Медиана выживаемости пациентов с заболеванием промежуточного риска (Rai I-II) составляет 71-101 мес, с заболеванием высокого риска (Rai III-IV) – 19 мес.

Критерии ответа

Критерии ответа на лечение представлены в блоке 10. Для полного ответа должны быть соблюдены все критерии (оцениваются не ранее чем через 2 мес после завершения лечения): содержание лимфоцитов в периферической крови <4×10⁹/л, отсутствие лимфаденопатии (пальпируемые лимфоузлы ≤1,5 см в диаметре); отсутствие мегалии; отсутствие спленомегалии; отсутствие конститутивных симптомов (снижения веса, выраженной патологической усталости, лихорадки, повышенной ночной потливости) и нормализация показателей крови без введения факторов роста (нейтрофилы >1,5×10⁹/л, тромбоциты >100×10⁹/л, гемоглобин >11 г/дл). При частичном ответе необходимо наличие по крайней мере 2 критериев из следующих: снижение на ≥50% по сравнению с исходным содержания лимфоцитов в периферической крови, лимфаденопатии, гепатомегалии и/или спленомегалии; кроме того, по крайней мере 1 показатель крови должен нормализоваться или улучшиться на ≥50% по сравнению с исходным, и это улучшение должно сохраняться не менее 2 мес. Прогрессирование заболевания определяется при наличии любого признака из следующих: повышение на ≥50% по сравнению с исходным содержания лимфоцитов в периферической крови, лимфаденопатии, гепатомегалии и/или спленомегалии; появление новых очагов; появление цитопении, связанной с заболеванием (снижение тромбоцитов на ≥50%, снижение гемоглобина на >2 г/дл по сравнению с исходным). Стабилизация заболевания определяется как отсутствие прогрессирования заболевания при несоответствии критериям полного и частичного ответа.

Лечение

Схемы лечения в зависимости от стадии заболевания и функционального статуса пациента представлены в блоках 11-14.

Гистологическая трансформация

У 2-10% пациентов с ХЛЛ при естественном течении заболевания или во время лечения развивается рихтеровская трансформация (гистологическая трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому или лимфому Ходжкина). Частота гистологической трансформации тем выше, чем больше схем терапии использовалось. Вероятными генетическими путями, вовлеченными в патогенез рихтеровской трансформации, являются инактивация NOTCH1 и нарушения TP53 и CDKN2A/B.

Пациенты с рихтеровской трансформацией должны получать химиоиммунотерапию по схемам, изначально разработанным для диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Кроме того, могут применяться схемы OFAR и гипер-CVAD с ритуксимабом. Пациентам, ответившим на первичное лечение, рекомендуется трансплантация аллогенных стволовых клеток.

Пациенты с ходжкинской гистологией должны получать стандартные схемы, применяющиеся при лимфоме Ходжкина.

Другие гистологические трансформации, включая ХЛЛ с повышенными пролимфоцитами и ускоренную ХЛЛ (наличие центров расширенной пролиферации или высокая скорость пролиферации), ассоциируются с более агрессивным течением заболевания; оптимальное ведение не разработано.

Блок 13. Рекомендованные схемы терапии (в порядке предпочтительности) ХЛЛ с del (17p)

1-я линия терапии	Терапия при рецидиве / рефрактерности к терапии
• Ибрутиниб • Метилпреднизолон в высокой дозе ± ритуксимаб • FCR • FR • Обинутузумаб ± хлорамбуцил • Алемтузумаб ± ритуксимаб	• Ибрутиниб • Иделалисиб ± ритуксимаб • Метилпреднизолон в высокой дозе ± ритуксимаб • Леналидомид ± ритуксимаб • Алемтузумаб ± ритуксимаб • Офатумумаб • OFAR

Блок 14. Рекомендованные схемы терапии (в порядке предпочтительности) ХЛЛ с del (11q)

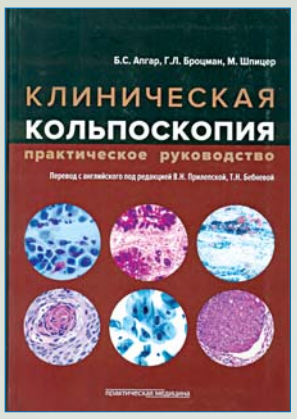
Пациенты в возрасте ≥70 лет и более молодые пациенты с сопутствующими заболеваниями – первая линия терапии	Пациенты в возрасте <70 лет без значимых сопутствующих заболеваний – первая линия терапии
1-я линия терапии	
Обинутузумаб + хлорамбуцил • Офатумумаб + хлорамбуцил • Ритуксимаб + хлорамбуцил • Бендамустин (70 мг/м² в цикле 1 с повышением дозы до 90 мг/м² при хорошей переносимости) ± ритуксимаб • Циклофосфамид, преднизон ± ритуксимаб • FCR в сниженных дозах • Хлорамбуцил • Ритуксимаб	• Химиоиммунотерапия: – FCR – бендамустин ± ритуксимаб – PCR – обинутузумаб + хлорамбуцил
Терапия при рецидиве / рефрактерности к терапии	
• Ибрутиниб • Иделасиб ± ритуксимаб • Химиоиммунотерапия: – FCR в сниженных дозах – PCR в сниженных дозах – бендамустин ± ритуксимаб – метилпреднизолон в высокой дозе ± ритуксимаб – ритуксимаб + хлорамбуцил • Офатумумаб • Обинутузумаб • Леналидомид ± ритуксимаб • Алемтузумаб ± ритуксимаб • Ритуксимаб в дозоинтенсивном режиме	• Ибрутиниб • Иделалисиб ± ритуксимаб • Химиоиммунотерапия: – FCR – PCR – бендамустин ± ритуксимаб – флударабин + алемтузумаб – OFAR (оксалиплатин, флударабин, цитарабин, ритуксимаб) • Офатумумаб • Обинутузумаб • Леналидомид ± ритуксимаб • Алемтузумаб ± ритуксимаб • Метилпреднизолон в высокой дозе ± ритуксимаб

Руководство печатается в сокращении.

Полная версия на www.nccn.org

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Вниманию специалистов



Апгар Б.С. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство / Б.С. Апгар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 383 с.

Книга, объединяющая в себе руководство и атлас, является сокращенным вариантом английского издания, адаптированным для практикующих акушеров-гинекологов. В ней представлены современные классификации и клинические рекомендации по ведению больных с патологическими изменениями шейки матки, пересмотренные Американским обществом специалистов по кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP).

Рассматриваются тонкости клинической диагностики, особое внимание уделяется практическим аспектам. Сопутствующие сведения о клиническом обследовании, методиках цитологической диагностики, ДНК-типировании на ВПЧ, хирургической эксцизии и функциональной анатомии помогут лучше понять современные основы теории и практики кольпоскопии.

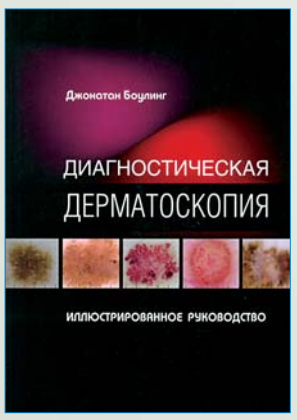
Для акушеров-гинекологов.

Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой; Рос. ассоц. ЛОР-педиатров, Ассоц. мед. о-в по качеству. – Крат. изд. – Москва: Гэотар-медиа, 2015. – 543 с: табл., илл.

Руководство содержит современную и актуальную информацию о диагностике и лечении основных заболеваний ЛОР-органов у детей. Отдельный раздел посвящен диагностическим методам, применяемым в оториноларингологии. В разделе «Новообразования ЛОР-органов» рассмотрены аспекты диагностики и лечения юношеских ангиофибром основания черепа, рецидивирующего респираторного папилломатоза и злокачественных новообразований ЛОР-органов у детей.

В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов принимали участие ведущие специалисты-оториноларингологи. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Руководство предназначено для оториноларингологов, семейных врачей, врачей общей практики, студентов старших курсов медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов.



Боулинг Д. Диагностическая дерматоскопия: иллюстрированное руководство / Д. Боулинг; под общ. ред. А.А. Кубановой, пер. с англ. Д.В. Романов. – Москва: Изд-во Панфилова, 2015. – 145 с.: илл.

Книга ведущего английского специалиста представляет собой уникальное практическое руководство по всем аспектам дерматоскопии. Сопоставление дерматоскопических и клинических изображений позволяет овладеть не только основами дерматоскопии, но и навыками дерматоскопической оценки образований кожи на практике.

В этой книге содержатся данные лишь об одном компоненте дерматологической диагностики. Хорошо известно, что опухоли, особенно меланомы, нередко приобретают характерные дерматоскопические признаки лишь со временем и могут даже имитировать доброкачественные новообразования. Кроме того, в верифицированных опухолях некоторые дерматоскопические признаки отсутствуют. Поэтому эта книга должна использоваться в качестве руководства, облегчающего принятие соответствующих решений в клинической практике.

Библиотека онколога

НАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

Материал изложен на основании утвержденной программы обучения дерматоскопии и дополнен наглядными схемами. В руководство включено более 740 иллюстраций.

Книга предназначена для дерматологов и врачей общей практики.

Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика атипової гіперплазії ендометрію та ендометріоїдної аденокарциноми тіла матки: методичні рекомендації / Запоріз. держ. мед. ун-т МОЗ України, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи МОЗ України; уклад.: В.О. Туманський, М.М. Баударбекова, О.В. Чепець. – Суми: Вид-во ЗДМУ, 2015. – 19 с.: табл.

Важливою умовою ефективного лікування аденокарциноми ендометрію є її рання діагностика, в оптимальному варіанті – на передраковому етапі атипові гіперплазії ендометрію, яка у 20-30% жінок трансформується в інвазивний рак тіла матки.

Автори пропонують панель імуногістохімічних маркерів, яка дозволяє розрізнити у зіскрібках з порожнини матки атипову просту і атипову комплексну гіперплазію ендометрію, а також інвазивну та неінвазивну ендометріоїдну аденокарциному тіла матки за відсутності в патоморфологічних відділах та в патологоанатомічних бюро ПЛР-лабораторії або ДНК-секвенатора.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-патологоанатомів, акушерів-гінекологів, онкогінекологів. Видаються в Україні вперше.

Тарасюк В.С. Паліативно-хоспісна допомога / В.С. Тарасюк, Г.Б. Кучанська. – Київ: Медицина, 2015. – 327 с.: табл., іл.

У книзі висвітлено питання історії розвитку паліативної медицини, особливості надання паліативно-хоспісної допомоги дітям і дорослим з онкологічними захворюваннями, пацієнтам літнього віку. Детально розглянуто паліативно-хоспісну допомогу стомованим пацієнтам, особливості догляду за ними залежно від розташування стоми та змін у функціонуванні тієї чи іншої системи.

Особливу увагу приділено ролі медичної сестри в процесі догляду, її обізнаності щодо психосоціальної підтримки хворих, які потребують паліативно-хоспісної допомоги.

Наведено нормативно-правові акти, що регламентують надання паліативної допомоги.

Посібник призначено для студентів вищих медичних навчальних закладів, лікарів-інтернів, сімейних лікарів та лікарів загальної практики.

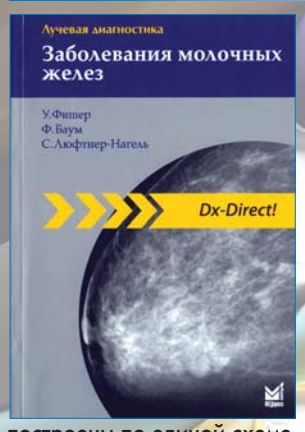
Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., расширен. и доп. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 686 с.: табл.

Стремительное развитие молекулярной биологии, экспериментальной и клинической онкологии привело к тому, что за последние годы в практику вошел ряд принципиально новых терапевтических препаратов, расширивших возможности лечения ряда опухолевых заболеваний. Изменились подходы к лечению таких часто встречающихся опухолевых заболеваний, как рак молочной железы, аденокарцинома легкого, колоректальный рак, принципиально изменились возможности терапии гемобластозов и некоторых опухолевых заболеваний у детей.

Настоящее четвертое издание классического руководства по химиотерапии опухолевых заболеваний переработано и дополнено информацией о новых противоопухолевых средствах и новых терапевтических режимах, вошедших в клиническую практику за последние годы.

Книга содержит сведения о принципах противоопухолевой терапии, о лекарственных препаратах противоопухолевого действия, а также о методиках лекарственной терапии основных онкологических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Представлены терапевтические режимы, используемые при солидных опухолях и гемобластозах. Описаны побочные эффекты и осложнения химиотерапии, их предупреждение и лечение.

Для онкологов, гематологов и врачей других специальностей, занимающихся лечением больных, страдающих опухолевыми заболеваниями.



Фишер Уве. Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез: практическое руководство / Уве Фишер, Ф. Баум, С. Люфтнер-Нагель; пер. с англ; под общ. ред. Б.И. Долгушина. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2015. – 255 с.: табл., илл.

Книга входит в серию «Dx-Direct», посвященную визуализационным методам диагностики различных органов и систем. Все книги серии построены по единой схеме, которая предусматривает обзор важнейших заболеваний и патологических состояний с кратким описанием их этиологии, патогенеза и клинических проявлений, тактики лечения и прогноза.

В каждом разделе подробно представлены визуализационные методы инструментальной диагностики (рентгеновское исследование, УЗИ, КТ, МРТ и т.п.), необходимые проекции и режимы для диагностики той или иной патологии, радиологические симптомы, дифференциальная диагностика.

Практическое руководство «Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез» будет полезно врачам-рентгенологам, маммологам, гинекологам, а также студентам, клиническим ординаторам, аспирантам медицинских вузов и факультетов.

Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Гэотар-медиа, 2015. – 813 с.: илл. – (Библиотека врача-специалиста. Гастроэнтерология. Терапия).

Во втором издании руководства представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении как основных, наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов, так и более редких, но не менее значимых заболеваний и синдромов, которые редко находят освещение в монографиях и на страницах медицинских журналов.

Каждая глава книги (в том числе «Колоректальный рак», «Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта») представляет собой законченный обзор состояния проблемы, выполненный на основе тщательного анализа новейших отечественных и зарубежных публикаций, большого личного клинического опыта и научных исследований автора. Приводится обширный библиографический список использованной литературы, включая работы автора и его учеников.

Руководство адресовано практическим врачам-терапевтам и гастроэнтерологам, а также научным работникам, интересующимся проблемами гастроэнтерологии.

Подготовлено при поддержке Национальной научной медицинской библиотеки Украины

В.Л. Матлан, к.м.н., кафедра гематології та трансфузіології Львівського національного університету ім. Данила Галицького

АНЕМІЯ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: диференціальна діагностика та особливості лікування

В.Л. Матлан

Анемія – часте ускладнення злоякісних онкологічних та гематологічних захворювань, що, з одного боку, може суттєво впливати на якість життя хворих, а з іншого – докорінно змінювати тактику та схеми їх лікування. Незважаючи на поліетіологічний характер анемічного синдрому при злоякісній патології, особливо вагоме місце займає пухлино-асоційована «анемія хронічних захворювань» («анемія запалення»), яку слід диференціювати із залізодефіцитною анемією, що також є нерідким ускладненням у цій групі хворих. У разі «анемії запалення» в онкологічних хворих, як і при застосуванні препаратів еритропоетину, розвивається так званий функціональний дефіцит заліза, що вимагає застосування внутрішньовенних препаратів заліза, оскільки пероральні зазвичай є неефективними. Найбільш досконалим серед внутрішньовенних препаратів на сьогоднішній день є субстанція карбоксимальтозного комплексу заліза.

Як відомо, дотримання певних стандартів якості життя у хворих із злоякісними пухлинами є невід'ємною складовою оцінки ефективності того чи іншого варіанту їх лікування, зокрема, при проведенні клінічних досліджень. Одним з найчастіших чинників, що можуть негативно впливати на якість життя онкологічних та гематологічних хворих, є наявність чи розвиток впродовж лікування анемічного синдрому. Окрім ступеня тяжкості анемії, першочергове значення для клінічного стану хворого має темп зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів у периферичній крові. В разі поступового розвитку анемії організм здатний до певної міри включати механізми компенсації зниженої доставки кисню циркулюючою кров'ю: посилення серцевого викиду та коронарного кровотоку, корекція в'язкості крові та споживання кисню тощо. Щоправда, ці компенсаторні механізми нерідко не спрацьовують у онкологічних хворих, які отримують цитостатичну терапію, з огляду на токсичність останньої.

З іншого боку, наявність анемії може суттєво впливати на обрання режиму чи навіть тактики лікування хворих із злоякісними пухлинами, а розвиток її впродовж терапії може мати вагомий вплив на ефективність обраного варіанту лікування в той чи інший спосіб, зокрема шляхом корекції доз препаратів та відтермінування їх застосування всупереч обраній схемі.

Ключовим моментом у диференціації анемічного синдрому в онкологічних хворих є встановлення факту наявності анемії ще до початку будь-яких терапевтичних заходів чи хірургічних втручань або ж її розвитку в процесі того чи іншого виду лікування, насамперед, цитостатичної терапії.

Показано, що понад 30% онкологічних хворих мають так звану пухлино-асоційовану анемію ще до початку будь-якого лікування, вірогідність якої зростає на більш пізніх стадіях пухлинного процесу (H. Ludwig et al., 2013). Не менш важливою на тлі зменшення кількості еритроцитів у загальному аналізі крові є оцінка стану інших паростків кровотворення шляхом визначення кількості тромбоцитів та гранулоцитів. Наявність бі- чи панцитопенії в загальному аналізі крові помітно звужує діагностичний пошук причини розвитку анемічного синдрому в онкологічних чи гематологічних хворих. Адже ракові клітини шляхом метастазування в кістковий мозок, лімфомні чи лейкемічні клітини через інфільтрацію останнього можуть безпосередньо пригнічувати гемопоез, і не лише червоний паросток. З іншого боку, слід завжди мати на увазі потенційний мієлосупресивний ефект цитостатичної чи іншої медикаментозної терапії, а також променевої терапії, зокрема, кісток скелету.

Серед причин анемії у хворих із злоякісними захворюваннями слід розглянути гостру та хронічну крововтрати, гемолітичну хворобу та коагулопатії, порушення функції нирок та порушення живлення через харчові проблеми, зокрема втрату апетиту.

Відома, наприклад, опублікована лекція D.A. Karnofsky, іменем якого названа розроблена ним шкала оцінки загального стану онкологічних хворих, в якій стверджується необхідність скринінгу на предмет пухлинної патології у хворих другої половини життя з вперше виявленим гемолізом. Загальновідомою є схильність до розвитку аутоімунної гемолітичної анемії хворих з лімфоїдними пухлинами, зокрема, з хронічною лімфолейкемією.

Окреме місце серед причин анемічного синдрому в гематологічній практиці займає так званий мієлодиспластичний синдром в усіх його проявах і варіантах – клональне порушення гемопоезу, базовим клінічним проявом якого є, щонайменше, рефрактерна анемія. Не слід скидати з рахунку можливість вродженого характеру того чи іншого виду анемії в онкологічного хворого.

В цілому для хворих із злоякісними пухлинами притаманним є поліетіологічний характер анемічного синдрому, особливе місце в якому займає так звана анемія хронічних захворювань або ж, іншими словами, пухлино-асоційована «анемія запалення», в основі якої лежить гіперпродукція прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин, інтерлейкінів 1 та 6 (ІЛ-1, ІЛ-6) (J.O. Cullis, 2011). В результаті, з одного боку, спостерігається порушення продукції еритропоетину та пригнічення відповіді кісткового мозку на еритропоетин, а з іншого – порушення всмоктування заліза як з кишечника, так і з його запасів у макрофагах та гепатоцитах. Ключову роль у пригніченні всмоктування заліза відіграє гіперпродукція гепсидину – антимікробного пептиду, синтез якого в печінці посилюється, насамперед, під впливом надмірної кількості ІЛ-6. В результаті у хворих розвивається здебільшого нормохромна нормоцитарна анемія, лабораторними проявами якої є зниження рівня сироваткового заліза та сатурації трансферину в крові, зменшення кількості сидеробластів у кістковому мозку водночас із зростанням запасів заліза у макрофагах та гепатоцитах. Сатурація трансферину в крові (TSAT), що характеризує ступінь насичення трансферину залізом, вираховується як співвідношення сироваткового (зв'язаного з трансферином) заліза до загального вмісту трансферину в крові, що визначається терміном загальна залізозв'язувальна здатність сироватки (TIBC). В нормі показник TSAT становить в середньому 33-35%. «Анемія хронічних захворювань» у онкологічних хворих клінічно часто поєднується з так званим інтоксикаційним синдромом, що супроводжується гарячкою, втратою ваги, гіпоальбумінемією та зростанням рівня С-реактивного протеїну у крові (A. Maccio et al., 2014).

Окрім злоякісних захворювань та різноманітних інфекцій анемія хронічних захворювань найчастіше спостерігається при аутоімунних процесах, зокрема, системній сполучнотканинній патології, а також як складова хронічної ниркової та серцевої недостатності. У фізіологічних умовах підвищення продукції гепсидину відбувається в разі наявності мікробних інфекцій або ж за умови зростання сатурації трансферину в крові як компенсаторний механізм для зменшення всмоктування заліза за принципом зворотного зв'язку.

До певної міри пухлино-асоційована «анемія хронічних захворювань» у хворих із злоякісною патологією є діагнозом виключення інших причин анемічного синдрому. В будь-якому випадку слід пам'ятати про: а) можливість неопластичної інфільтрації кісткового мозку, характерної, насамперед, для лейкемічних та метастатичних процесів; б) мієлосупресивний вплив протипухлинної терапії, зокрема цитостатичної, а також опромінення.

В обох випадках крім рівня гемоглобіну та вмісту еритроцитів треба також уважно оцінити стан інших паростків гемопоезу (кількість тромбоцитів та гранулоцитів у загальному аналізі крові як непрямий індикатор, дослідження кісткового мозку як прямий індикатор оцінки кровотворення). Наступним кроком у діагностичному алгоритмі є виключення інших «банальних» причин наявності анемії в онкологічних чи гематологічних хворих, починаючи з вродженої патології. Для первинної диференціації, як правило, достатнім є проведення загального аналізу крові з оцінкою середнього об'єму еритроцитів (MCV) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH) з обов'язковим підрахунком ретикулоцитів, що дозволяє розподілити анемії на нормоцитарні/нормохромні, мікроцитарні/гіпохромні та макроцитарні/гіперхромні.

Наявність ретикулоцитозу на тлі нормоцитарної нормохромної анемії може свідчити, насамперед, про гостру крововтрату чи гемоліз, які є нерідкими ускладненнями злоякісної патології. Для підтвердження гемолізу проводять прямий антиглобуліновий тест Кумбса (аутоімунний генез), досліджують вміст непрямого білірубіну, гаптоглобіну та лактатдегідрогенази в крові. Наявність макроцитарної анемії спонукає до виключення дефіциту вітаміну B_{12} (особливо при шлунковій патології) чи фолатів у крові (кишкова патологія), які не є частою знахідкою при онкологічних захворюваннях. При макроцитарному характері еритроцитів слід пам'ятати про можливість розвитку мієлодиспластичного синдрому, а також про можливий вплив медикаментозної терапії. Мікроцитарний гіпохромний характер еритроцитів є найбільш притаманним для залізодефіцитної анемії, що поступово розвивається внаслідок хронічних рецидивуючих крововтрат. У цьому випадку необхідним є дослідження обміну заліза, що продемонструє знижені показники не лише вмісту заліза в сироватці, але й сатурації трансферину (TSAT) та рівня феритину в крові; натомість, загальна залізозв'язувальна здатність сироватки (TIBC) зростає.

Більш складною для диференціації є наявність нормоцитарної нормохромної анемії в онкологічних хворих за відсутності ретикулоцитозу. В цій групі, насамперед, треба окремо виділити пацієнтів з порушенням функції нирок, для яких характерним є стійке зменшення клубочкової фільтрації впродовж кількох місяців та знижений вміст еритропоетину в крові. Не слід скидати з рахунку можливу наявність печінкової чи ендокринної патології в цих випадках. Однак за такого характеру змін у загальному аналізі крові у хворих із злоякісними захворюваннями найчастіше зустрічається так звана пухлино-асоційована анемія хронічних захворювань, що має гіпопроліферативний характер і яку необхідно диференціювати із залізодефіцитною анемією. Останнє не є простим завданням, оскільки, з одного боку, в онкологічній практиці нерідко спостерігається поєднання цих двох типів анемії, а з іншого – при пухлино-асоційованій «анемії запалення» часто присутній так званий функціональний дефіцит заліза, який може бути причиною резистентності як до препаратів еритропоетину, так і до препаратів перорального заліза.

В цілому функціональний дефіцит заліза може спостерігатись у двох ситуаціях: а) застосування ін'єкційних препаратів рекомбінантного еритропоетину, коли природне всмоктування заліза з кишечника (в тому числі – і пероральних препаратів заліза) та з його запасів

у ретикулоендотеліальній системі не встигає за потребами інтенсифікованого еритропоезу, незважаючи на нормальний рівень гепсидину в крові; б) наявність пухлино-асоційованої «анемії запалення», коли через стимульований ІЛ-6 підвищений синтез гепсидину блокує як природнє всмоктування заліза з кишечника (в тому числі – пероральних препаратів заліза), так і з його запасів у ретикулоендотеліальній системі. На відміну від застосування препаратів еритропоетину, коли спостерігається виснаження запасів заліза, при «пухлино-асоційованій анемії хронічних захворювань» відбувається поступове накопичення тканинних запасів заліза у вигляді феритину через неефективне використання заліза для потреб гемопоезу.

В будь-якому випадку основна диференціальна відмінність абсолютного від функціонального дефіциту заліза в організмі полягає в нормальному чи підвищеному вмісті феритину в крові в останньому випадку; на тлі знижених показників рівня сироваткового заліза та сатурації трансферину в крові (TSAT <20%) – в обох випадках. При абсолютному дефіциті заліза вміст як тканинного, так і циркуляторного феритину завжди знижений.

Слід мати на увазі, що, оскільки феритин належить до реагентів «гострої фази», при пухлино-асоційованій чи інших варіантах «анемії запалення» абсолютний дефіцит заліза діагностується при рівні феритину <100 мкг/л, тоді як в інших випадках – лише при <20 мкг/л. Підвищений рівень феритину спостерігається також при органічних ураженнях та функціональних порушеннях печінки, нейробластомі, гіпертиреоїдизмі, нирковій недостатності та діабеті. Абсолютний дефіцит заліза діагностується завжди за умови підвищення вмісту розчинених рецепторів до трансферину, навіть у комбінації з «анемією хронічних захворювань».

Традиційними опціями лікування пухлино-асоційованої «анемії запалення» чи внаслідок мієлосупресії залишаються трансфузії еритроцитів чи застосування препаратів еритропоетину. Перевагою гемотрансфузій є швидке підвищення показників гемоглобіну та гематокриту (в разі потреби) з відповідним швидким покращенням симптомів анемії, але воно, як правило, не є стабільним, супроводжуючись повторним зниженням рівня гемоглобіну, що негативно впливає на режим дотримання обраних доз та схем лікування, зокрема хіміотерапії.

Крім того, недоліками гемотрансфузійної терапії залишаються ризики розвитку різноманітних трансфузійних реакцій, трансмісії вірусів (гепатити, ВІЛ), бактеріальної контамінації, перевантаження залізом з можливим розвитком гемохроматозу. Препарати еритропоетину дозволяють уникнути зазначених вище гемотрансфузійних ризиків, однак як і у разі трансфузії еритроцитів залишається підвищена вірогідність виникнення тромбозів, а також ймовірність зниження показників виживання при певних пухлинах.

Питання можливого впливу терапії еритропоетином на підвищення летальності та скорочення часу до пухлинної прогресії при певних онкологічних захворюваннях залишається дискутабельним.

На сьогодні не рекомендується застосування препаратів еритропоетинів під час проведення мієлосупресивної хіміотерапії, метою якої є повне вилікування певних онкологічних захворювань, таких як: лімфома Ходжкіна та неходжкінські лімфоми, ранні стадії раку грудної залози та недрібноклітинного раку легень, рак яєчка та дрібноклітинний рак легень. Крім того, згідно з проведеними дослідженнями, з метою уникнення ризиків еритропоетинової терапії не слід прагнути досягнення рівня гемоглобіну >120 г/л.

В будь-якому випадку лікування еритропоетином повинно супроводжуватись застосуванням препаратів внутрішньовенного заліза через можливий розвиток функціонального дефіциту заліза, оскільки обмежені можливості всмоктування пероральних препаратів заліза не здатні своєчасно в адекватній кількості задовольнити зростаючі потреби стимульованого еритропоезу (D.P. Steensma et al., 2011).

Препарати парентерального заліза є неминучою альтернативою його пероральним субстанціям в іншому випадку функціонального дефіциту – при пухлино-асоційованій «анемії запалення» (зниження вмісту сироваткового заліза та сатурації трансферину в крові при нормальному/підвищеному рівні феритину), оскільки їх пряме потрапляння в циркуляторне русло дозволяє, оминаючи гепсидиновий блок всмоктування заліза, швидко і в достатній кількості наситити потреби еритропоезу в кістковому мозку (M. Aapro et al., 2012).

Впродовж багатьох років основною перешкодою широкого застосування парентеральних препаратів заліза був достатньо високий ризик гострих реакцій гіперчутливості аж до анафілактичного шоку (D. Rampton et al., 2014). Іншими недоліками препаратів декстрану заліза були нестабільність їх комплексів, висока токсичність, виділення вільного заліза, низький відсоток утилізації заліза організмом: саме тому препарати високомолекулярного декстрану на сьогодні заборонені до вжитку. Слід зауважити, що оскільки феритин водночас є реагентом «гострої фази» у відповідь на запалення, парентеральні препарати заліза не рекомендуються до застосування під час гострих запальних процесів та активних інфекцій.

Значним поступом у розробці менш алергенних та менш токсичних препаратів для внутрішньовенного введення було створення сахарату та глюконату заліза. Але найбільш досконалим в наш час вважається препарат карбоксимальтозного комплексу заліза (T. Steinmetz et al., 2013) – єдиний, що не вимагає проведення тест-дози при першому введенні, оскільки не викликає реакцій гіперчутливості. Сповільнене вивільнення заліза дозволяє уникнути токсичних ефектів та перевантаження залізом. Лише для цього препарату передбачена можливість як болюсного введення в дозі 200 мг (до 3 разів на тиждень), так і швидкої 15-хвилинної інфузії в дозі 1000 мг (1 раз на тиждень). Понад 50% заліза в складі карбоксимальтозного комплексу утилізується в кістковому мозку та в клітинах ретикулоендотеліальної системи вже через 12 годин; в цілому ж зі складу препарату для потреб еритропоезу використовується понад 90% заліза. Зручність застосування для хворих (високий комплаєнс), швидкий ефект за рахунок високих одноразових доз утилізації заліза, суттєво досконаліший профіль безпеки роблять карбоксимальтозат заліза препаратом вибору не лише при подоланні того чи іншого варіанту функціонального дефіциту заліза і не тільки в онкологічних хворих. Створення подібних високодосконалих субстанцій парентерального заліза може в майбутньому спричинити перегляд преференцій для застосування препаратів перорального заліза, оскільки становить їм гідну альтернативу і при абсолютному дефіциті заліза (класичній залізодефіцитній анемії).

FERI-PUB-092015-23

НОВОСТИ

Запланировано исследование I/Ib фазы, в котором будет проведена оценка безопасности и эффективности таргетных препаратов бавитуксимаба и дурвалумаба при нескольких разновидностях солидных опухолей

Задача исследования состоит в изучении возможностей комбинации ингибитора фосфатидилсеринового сигнального пути бавитуксимаба и ингибитора иммунных контрольных точек дурвалумаба с химиотерапией в качестве потенциального метода лечения различных солидных опухолей.

Предполагается, что по результатам части данного исследования, соответствующей I фазе, будет установлен рекомендованный режим дозирования данной комбинированной терапии, а в другой части этого же исследования, соответствующей Ib фазе разработки, будет проведена оценка безопасности и эффективности.

Бавитуксимаб и дурвалумаб представляют собой исследуемые иммунотерапевтические средства, с помощью различных механизмов действия способствующие мобилизации собственной иммунной системы организма на борьбу со злокачественными новообразованиями. Бавитуксимаб воздействует на фосфатидилсерин – молекулу, обладающую выраженными иммуносупрессивными свойствами, широко экспрессируемую на поверхности клеток опухолевого микроокружения; данный препарат модулирует ее активность.

Подобная терапия увеличивает число активированных Т-лимфоцитов в опухолевой ткани и способствует борьбе организма со злокачественным новообразованием путем устранения иммуносупрессивного воздействия опухолевого окружения, характерного для многих новообразований в качестве необходимого условия пролиферативной активности. Дурвалумаб – моноклональное антитело, воздействующее на лиганд 1 программируемой клеточной гибели (PD-L1 – programmed cell death ligand 1). Сигналы, связанные с PD-L1, помогают опухолевым клеткам избегать воздействия иммунной системы.

Согласно имеющимся доклиническим данным комбинация противоопухолевой активности бавитуксимаба, обусловленной усилением функций Т-лимфоцитов, с эффектами таких ингибиторов иммунных контрольных точек, как антитела к PD-L1, позволяет Т-лимфоцитам, обладающим специфичной активностью в отношении конкретной опухоли, продолжать оказывать свое действие на протяжении более длительного времени.

Источник: www.medlinks.ru

FDA одобрило ролапитант для профилактики тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией

На основании результатов трех исследований Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило новый антагонист рецепторов NK-1 ролапитант в комбинации с другими противорвотными препаратами для профилактики отсроченной тошноты и рвоты у онкологических больных, получающих химиотерапию. Отсроченная тошнота и рвота развиваются в период от 24 до 120 часов после применения химиотерапии и существенно влияют на качество жизни пациентов, приводя к дегидратации, нарушению питания и потере веса.

Безопасность и эффективность ролапитанта изучались в двойных слепых рандомизированных исследованиях. В общей сложности 2800 пациентов, получающих эметогенную химиотерапию, были рандомизированы в группу ролапитанта в комбинации с гранисетроном и дексаметазоном или в контрольную группу гранисетрона и дексаметазона.

Ролапитант достоверно снижал частоту тошноты и рвоты по сравнению с контрольной группой. Наиболее частыми побочными явлениями нового препарата были нейтропения, снижение аппетита, икота и головокружение.

Источник: www.asco.org

FDA одобрило сонидегиб для лечения базальноклеточного рака

Сонидегиб – новый таргетный препарат, который по механизму действия представляет собой ингибитор сигнального пути Hedgehog.

В основном исследовании 230 пациентов с местнораспространенным базальноклеточным раком были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу сонидегиба 800 мг (n=151) и группу сонидегиба 200 мг (n=79). Большинство пациентов (76%) ранее получали хирургическое лечение или лучевую терапию. Половина больных имели агрессивный гистологический вариант опухоли. Главным критерием эффективности была частота ответов на терапию по критериям RECIST.

Частота ответов в группе сонидегиба 200 мг составила 58% (95% доверительный интервал 45-70%), из которых 5% – полные ответы. Прогрессирование заболевания было выявлено только у 18% больных (7 человек). Частота ответов в группе сонидегиба 800 мг достоверно не отличалась и составила 44% (95% ДИ 35-53%). Наиболее частыми побочными явлениями 3-4 степени токсичности были повышение уровня липазы и креатинина.

На основании полученных результатов FDA одобрило сонидегиб в дозе 200 мг перорально ежедневно для лечения пациентов с базальноклеточным раком, получавших ранее хирургическое лечение или лучевую терапию, а также для лечения больных, которым оперативное лечение и лучевая терапия изначально не могут быть проведены.

Источники: www.fda.gov; Michael R. Migden et al. Lancet Oncology, Vol. 16, No. 6, p. 716-728, June 2015.

Подготовила ***Снежана Галустова***

18–20 июня в г. Киеве проходил конгресс Ассоциации урологов Украины, объединивший ведущих украинских специалистов и их зарубежных коллег для обсуждения наиболее актуальных вопросов в области урологии, андрологии, нефрологии и онкоурологии. Пристальное внимание на конгрессе было уделено проблеме диагностики и лечения опухолей предстательной железы (ПЖ).

Новое в диагностике и лечении опухолей предстательной железы

По материалам конгресса Ассоциации урологов Украины

Актуальные исследования украинских специалистов

Рубен Владимирович Бахчиев (Одесский национальный медицинский университет – ОНМедУ) в докладе «Эпигенетический скрининг злокачественных и доброкачественных опухолей ПЖ» представил результаты исследования, проведенного на кафедре урологии и нефрологии ОНМедУ. Целью данного исследования являлось изучение гиперметилирования промоторной области генов-супрессоров опухолевого роста GSTP, ARS и RARβ при доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) и раке ПЖ (РПЖ). В исследовании также осуществлялся сравнительный анализ показателей метилирования в ткани ПЖ при различных патологических состояниях.

По словам докладчика, актуальность данной проблемы обусловлена тем, что показатели заболеваемости и смертности от РПЖ занимают третье место в структуре онкологических заболеваний. Так, заболеваемость РПЖ в Украине в 2011 и 2012 гг. составила 7658 и 7512 случаев соответственно, при этом РПЖ в 2011 г. стал причиной смерти 3428, а в 2012 г. – 3524 больных. Из числа впервые заболевших РПЖ в 2011 г. не прожили одного года 18,7% пациентов.

Установлено, что эпигенетические изменения меняют активность генов-супрессоров опухолевого роста без изменений структуры ДНК. Характерным эпигенетическим изменением при раке любой локализации является гиперметилирование промоторной области гена-супрессора. Метилирование ДНК представляет собой процесс ковалентного присоединения метильной группы к основаниям в составе ДНК. Гиперметилирование промоторной зоны приводит к стабильной инактивации гена, то есть развитию феномена MAGI (methylation – associated gene inactivation).

Пациенты, принявшие участие в исследовании (n=141), проведенном на базе ОНМедУ, были распределены на три группы. В первую группу входили мужчины с РПЖ, во вторую – с ДГПЖ, а в третью – больные с промежуточными изменениями эпителия: с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) и атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP).

Образцы ткани для изучения были получены посредством мультифокальной биопсии ПЖ (104 пациента), трансуретральной резекции (28 больных) или чреспузырной простатэктомии (9 пациентов). При молекулярно-генетическом анализе осуществлялось выделение ДНК из ткани ПЖ, определение наличия метилирования промоторной области гена и подсчет количества метилированных копий.

Согласно полученным результатам частота метилирования гена GSTP1 при разных видах патологии ПЖ существенно отличалась. При РПЖ метилирование присутствовало в 94,7% случаев, при ДГПЖ+ASAP, а также при ДГПЖ+ПИН метилирование гена GSTP1 определялось в 88,9% случаев, при ДГПЖ метилирование регистрировалось в 60,6% случаев. Уровень метилирования гена GSTP1 при изучаемых патологиях составил: ДГПЖ – 0,05%, ДГПЖ+ASAP – 1,99%, ДГПЖ+ПИН – 1,88%, РПЖ – 24,21%. Частота метилирования генов APC и RARβ при разных видах патологии ПЖ достигала 98,3 и 86,00% (при РПЖ), 88,9 и 66,7% (ДГПЖ+ASAP), 88,9 и 44,4% (ДГПЖ+ПИН), 81,8 и 57,6% (ДГПЖ) соответственно. Уровень метилирования генов APC и RARβ составил 0,19 и 0,02% (при ДГПЖ), 2,01 и 0,07% (ДГПЖ+ASAP), 2,48 и 0% (ДГПЖ+ПИН), 17,2 и 23,74% (РПЖ) соответственно.

Результаты исследования свидетельствовали о достаточно высоких показателях чувствительности и специфичности молекулярно-генетического метода диагностики РПЖ. Продемонстрировано, что наиболее высокий уровень метилирования наблюдался при РПЖ, а наиболее низкий – при ДГПЖ. В группе пациентов с переходными изменениями показатели занимали промежуточное положение между раком и аденомой.

Таким образом, изучение метилирования промоторной области различных генов-супрессоров позволяет определить их роль в канцерогенезе. Эпигенетический скрининг при РПЖ подтверждает перспективность применения таргетных препаратов, блокирующих негормональные механизмы выживания трансформированных клеток ПЖ.

Егор Ильич Лукинюк (ОНМедУ) посвятил свое выступление анализу эффективности консервативного ведения пациентов со стрессовым недержанием мочи (НМ) после хирургических вмешательств на ПЖ. По его словам, частота НМ после операций на ПЖ составляет от 2 до 71% случаев в первые 3 мес и 0,7-36% в течение года после операции. Ежегодная стоимость лечения клинически значимого НМ у мужчин в Великобритании, по данным National Health Service, составляет 303 млн фунтов стерлингов, в США – 3,8 млрд долларов. Кроме того, НМ у мужчин определяет на 38,5% худшее качество жизни в сравнении с женщинами. У мужчин НМ является причиной снижения работоспособности на 49,1% и настроения на 58,7%. В то же время НМ приводит к социальной дезадаптации и изоляции у 51,2% пациентов, повышению частоты суицидальных попыток в 4,5 раза и общему снижению качества жизни на 42,8%.

После докладчик представил результаты исследования, проведенного на кафедре урологии и нефрологии ОНМедУ и посвященного поиску способа повышения качества жизни и уровня самооценки у пациентов после хирургического лечения заболеваний ПЖ. В данном исследовании приняли участие 14 пациентов с НМ после радикальной простатэктомии, 27 пациентов с НМ после открытой простатэктомии в связи с ДГПЖ (24 – после чреспузырной, 3 – после позадилонной) и 25 пациентов с НМ после трансуретральной резекции простаты (ТУРП). К критериям включения в исследование данной группы больных относились: наличие информированного согласия, 6-месячного анамнеза заболевания ПЖ, стрессовый или смешанный тип НМ, отсутствие неврологической патологии, которая могла служить причиной нарушений континенции, отсутствие клинически значимой остаточной мочи и обструктивного характера мочеиспускания, а также изолированной дисфункции мочевого пузыря (гиперактивность детрузора, плохая комплайентность, слабая активность детрузора при мочеиспускании).

Пациенты были распределены на 3 группы и 3 подгруппы. В группе А участники получали лечение в виде экстракорпоральной магнитной иннервации тазового дна (22 мин, 3 раза в неделю), в группе В – путем тренировки мускулатуры тазового дна по А. Кегелю (оценка тонуса по схеме PERFECT, биологическая обратная связь с электромиографией 5 мин 3 раза в сутки ежедневно), группа С являлась контрольной. Продолжительность лечения составила 2 мес. В пределах этих групп были выделены подгруппы, в которые вошли пациенты со стрессовым НМ после радикальной простатэктомии (n=13), открытой простатэктомии (n=23) и после ТУРП (n=19).

Е. Лукинюк отметил, что неинвазивные методики, применявшиеся в послеоперационном периоде (экстракорпоральная магнитная иннервация тазового дна и тренировка мускулатуры тазового дна по А. Кегелю) являются терапией первой линии для устранения НМ. Преимущество данных методов заключается в их безопасности, безболезненности и возможности проведения лечения в домашних условиях.

В ходе изучения динамики показателей выраженности НМ у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, открытую простатэктомию и ТУРП, а также качества жизни было установлено, что социально-приемлемый уровень удержания мочи у больных после хирургического лечения ДГПЖ и РПЖ с недержанием длительностью более 1 года может быть достигнут консервативным путем в 40% случаев после радикальной простатэктомии, в 61% – открытой простатэктомии и в 67% случаев – после ТУРП. Существенное снижение проявлений НМ возможно в 50-73% случаев, а полное удержание мочи достигается у 20-25% пациентов после операций на ПЖ.

Экстракорпоральная магнитная иннервация тазового дна определяет возможность достижения существенно более быстрого и полного удержания мочи у пациентов после хирургических вмешательств на ПЖ, обусловливая на 32,5% более высокий результат при ТУРП, на 27,5% – при радикальной простатэктомии и на 23,6% – при открытой простатэктомии по сравнению с упражнениями А. Кегеля.

Результаты данного исследования подтверждают наличие преимущественной взаимосвязи стрессового НМ у пациентов, перенесших хирургическое лечение заболеваний ПЖ, с постоперационной несостоятельностью наружного сфинктера структурной или функциональной природы. При этом тонус мускулатуры тазового дна непосредственно коррелирует с функциональными показателями континенции у больных со сфинктерной недостаточностью. Определение уретрального сопротивления и тонуса области наружного сфинктера может служить предиктором послеоперационного НМ у пациентов данной категории, а его тренировка – действенным средством профилактики указанного осложнения.

Европейская школа урологов: в фокусе внимания рак простаты

Одной из наиболее интересных частей программы конгресса стало секционное заседание, в ходе которого украинским урологам и онкоурологам представилась уникальная возможность прослушать серию докладов и обменяться опытом с известными европейскими учеными – **Henk van der Poel (Нидерланды)** и **профессором Marko Babjuk (Чехия).**

В своем выступлении **Henk van der Poel** коснулся нескольких тем, и прежде всего стратегии активного наблюдения за пациентами с локализованным РПЖ. Докладчик указал на достаточно высокую распространенность РПЖ в мире, и в частности в странах Европы, а также отметил, что в последние годы методика определения уровня простатспецифического антигена (ПСА) обретает все большую популярность в клинической практике. Выступающий уделил внимание результатам наблюдения A. Bill-Axelson и соавт. (2014), свидетельствующим о том, что у пациентов в возрасте младше 65 лет с локализованным РПЖ выполнение радикальной простатэктомии позволяет вдвое увеличить показатель выживаемости в сравнении с использованием тактики активного наблюдения, тогда как

у мужчин старше 65 лет подобные отличия практически полностью нивелируются. Далее спикер остановился на критериях, необходимых для включения пациентов в группу активного наблюдения (уровень ПСА <10 нг/мл, сумма Глисона <7 для мужчин в возрасте до 65 лет и 7 для больных старше 65 лет, более 3 позитивных результатов биопсий), различиях между выжидательной тактикой и активным наблюдением, а также лабораторных и гистологических признаках, указывающих на необходимость вмешательства в процесс активного наблюдения. Также H. Van Der Poel рассмотрел возможности применения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и современных молекулярно-генетических методов исследования, позволяющих оценить степень агрессивности рака у конкретного пациента и облегчить выбор оптимальной тактики ведения больного, а также уровень качества жизни пациентов с РПЖ в зависимости от используемой методики лечения.

Далее выступающий перешел к анализу преимуществ лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) перед открытым способом хирургического удаления ПЖ. В частности, докладчик представил результаты наблюдений A.D. Asimakopoulos (2011) и F. Porpiglia (2013), согласно которым РАРП превосходила лапароскопическую простатэктомию в отношении скорости восстановления континенции (на 11 и 11,7% соответственно) и эректильной функции (35 и 26% соответственно). Несмотря на то что, по данным ретроспективного обсервационного исследования Hu и соавт. (2014), РАРП у пациентов с РПЖ среднего/высокого риска ассоциировалась с меньшей частотой формирования положительного хирургического края и снижала потребность в применении дополнительных методов лечения (лучевой и гормональной терапии), последующее исследование, проведенное в Швеции, не выявило преимуществ РАРП перед открытой радикальной простатэктомией в отношении частоты формирования положительного хирургического края. Суммируя, докладчик отметил, что РАРП является наиболее дорогостоящим методом хирургического лечения РПЖ, который позволяет сократить длительность восстановительного периода, но не обеспечивает улучшения онкологических результатов. В связи с этим на сегодняшний день открытая радикальная простатэктомия остается процедурой выбора среди хирургических методов лечения РПЖ.

Профессор Marko Babjuk акцентировал внимание слушателей на проблеме хирургического лечения пациентов с РПЖ из группы высокого риска – категории больных, для которой характерны высокая частота случаев неэффективности терапии и локальных рецидивов метастазирования. По словам профессора, результаты проведенных исследований указывают на то, что РПЖ высокого риска ассоциируется с негативным прогнозом заболевания и высокой частотой канцер-специфической смертности, в том числе у мужчин в возрасте старше 65 лет, в связи с чем в настоящее время радикальная простатэктомия является рекомендуемой терапевтической опцией для пациентов с локализованным РПЖ высокого риска при ожидаемой продолжительности жизни больного свыше 10 лет. Согласно данным большинства публикаций к критериям неблагоприятного прогноза при РПЖ в группе высокого риска относятся сумма Глисона >7 баллов в сочетании с ПСА >20 нг/мл и/или стадией заболевания T3-T4. В контексте анализа отдаленных результатов радикальной простатэктомии при РПЖ высокого риска выступающий поделился с присутствующими данными крупномасштабных исследований, согласно которым при использовании только указанного метода лечения в когорте пациентов с РПЖ и суммой Глисона 8-10 баллов 10-летняя выживаемость без рецидивов ПСА была достигнута у 30% мужчин, а канцер-специфическая выживаемость у больных с ПСА >20 нг/мл после хирургического лечения регистрировалась в 90% случаев. Профессор представил результаты ретроспективного исследования M.R. Cooperberg (2010), указывающие на преимущества радикальной простатэктомии перед лучевой и андроген-депривационной терапией (АДТ) в отношении выживаемости у пациентов с РПЖ среднего и высокого риска, а также данные наблюдения M.J. Resnick (2013), свидетельствующие об отсутствии различий в частоте возникновения болезнь-специфических осложнений РПЖ спустя 15 лет после проведения радикальной простатэктомии или лучевой терапии. В завершение выступающий указал на то, что преимущества радикальной простатэктомии, дополненной обширной лимфодиссекцией, в отношении улучшения выживаемости позволяют рассматривать данную методику в качестве терапии выбора у пациентов с РПЖ, относящихся к группе высокого риска.

Также профессор остановился на проблеме адъювантной и сальвадж-терапии после проведения радикальной простатэктомии в связи с РПЖ. Докладчик указал на то, что в настоящее время гормональная терапия в адъювантном режиме рекомендуется только для пациентов с доказанным позитивным статусом лимфатических узлов, поскольку в данной группе больных она позволяет снизить риск прогрессии заболевания и смертности, тогда как применение АДТ в неоадъювантном режиме перед выполнением радикальной простатэктомии считается нецелесообразным. Рассматривая возможности применения АДТ в качестве сальвадж-терапии, выступающий продемонстрировал результаты исследования EORTC, согласно которым использование АДТ в подобном режиме у отдельных подгрупп пациентов приводило к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но не влияло на канцер-специфическую смертность или беспрогрессивную выживаемость. Далее профессор уделил внимание аспектам применения лучевой терапии, использование которой в адъювантном режиме после проведения радикальной простатэктомии способствовало уменьшению риска биохимического рецидива заболевания в исследованиях EORTC, SWOG и ARO. В то же время в другом наблюдении было показано, что раннее назначение лучевой терапии в сальвадж-режиме обеспечивало сопоставимое с адъювантной лучевой терапией улучшение показателя выживаемости без биохимического рецидива у большинства больных с РПЖ pT3pN0 стадии. Таким образом, на сегодняшний день возможность проведения лучевой терапии в адъювантном режиме должна быть рассмотрена при наличии у пациентов определенных факторов риска (pT3 стадии РПЖ, положительного хирургического края), а в режиме сальвадж-терапии – у больных с биохимическим рецидивом заболевания.

Подготовили ***Снежана Галустова и Антон Пройдак***

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

22-23 жовтня 2015 р.

відбудеться

міжнародна науково-практична конференція

«Мінімальна залишкова хвороба при солідних пухлинах»

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції «Мінімальна залишкова хвороба при солідних пухлинах». До участі у конференції запрошуються представники науково-дослідних установ та вищих медичних навчальних закладів, лікарі-онкологи.

Основні напрями роботи конференції:
- молекулярні та клітинні механізми дисемінації пухлинних клітин;
- мікрооточення пухлини: роль у формуванні та перебігу мінімальної залишкової хвороби (МЗХ);
- маркери МЗХ у моніторингу ефективності протипухлинної терапії;
- молекулярний патогенез злоякісних пухлин та перебіг неопластичного процесу.

За матеріалами конференції буде видано тези доповідей учасників у профільному журналі.
Місце проведення:
м. Київ, вул. Васильківська, 45
Подробиці на сайті: www.iepor.org.ua
Контактна особа: к.б.н., старший науковий співробітник І.І. Ганусевич
тел.: (096) 513 71 35, (044) 259 71 21

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Публікація останніх даних дослідження FIRST показує переваги за показником виживання фулвестранту над анастрозолом у жінок з ER+ раком грудної залози

- **Медіана загального виживання майже на 6 місяців довша з фулвестрантом, ніж з анастрозолом**
- **Порівняльне дослідження II фази при ER+ поширеному раку грудної залози показало потенційну значну перевагу у виживанні над стандартною вже 15 років терапією**

AstraZeneca оголосила про публікацію ключових даних про загальне виживання (ЗВ) з рандомізованого відкритого багатоцентрового дослідження II фази FIRST, в якому порівнювалась ефективність антагоніста естрогенових рецепторів фулвестранту 500 мг та інгібітора ароматази анастрозолу у жінок в постменопаузі з естрогенпозитивним (ER+) поширеним раком грудної залози.

У дослідженні, опублікованому в провідному онкологічному виданні Journal of Clinical Oncology, було показано, що застосування фулвестранту 500 мг асоціювалося зі зниженням ризику смерті на 30% порівняно з анастрозолом (відношення ризиків (ВР) 0,70; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50-0,98; p=0,04). При медіані спостереження 48,8 міс було відмічено збільшення медіани ЗВ на 5,7 міс для фулвестранту 500 мг порівняно з анастрозолом (54,1 проти 48,4 міс відповідно). У загальній складності в дослідження було включено 205 пацієнтів з 62 центрів у 9 країнах світу.

«Минуло вже більше 15 років з тих пір як було відзначено значне переважання за показником ЗВ одного виду ендокринної терапії над іншим при метастатичному раку грудної залози. За нашими даними, це перший раз, коли гормональна монотерапія продемонструвала вищу ефективність порівняно з інгібітором ароматази третього покоління, що на сьогодні є стандартом терапії в таких випадках» – сказав професор Джон Робертсон, провідний дослідник і професор хірургії в університеті Ноттінгема, Великобританія.

Перевага терапії фулвестрантом в цілому відповідає попередньо проведеному аналізу в підгрупах пацієнтів. Безпека та переносимість також були схожі на попередні результати. Згідно з первинним аналізом найчастішими побічними явищами в групі фулвестранту були болі в кістках (13,9%), нудота (10,9%), біль у суглобах (9,9%), запор (9,9%), блювання (8,9%) і задишка (8,9 %).

«FIRST – одне з останніх серед великої серії поточних досліджень фулвестранту як в якості препарату першої лінії монотерапії у жінок з ER+ поширеним раком грудної залози, так і в поєднанні з іншими агентами. Значним досягненням стало те, що було показане краще ЗВ порівняно зі стандартними схемами лікування для цієї групи жінок, і ми сподіваємося на подальше поглиблення нашого розуміння потенціалу фулвестранту в дослідженні III фази FALCON» – сказав Антуан Ів, керівник онкологічного відділу глобального розвитку ліків в AstraZeneca.

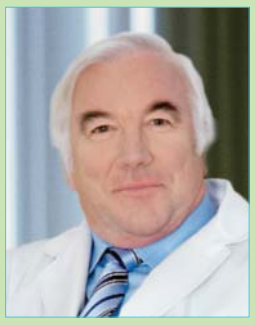
FIRST – відкрите дослідження, в якому 205 жінок з ER+ поширеним раком грудної залози були рандомізовані в групу фулвестранту (внутрішньом'язові ін'єкції в день 0, 14, 28 та кожні 28 потому) або анастрозолу 1 мг (перорально 1 раз на добу).

Потенціал фулвестранту 500 мг в якості першої лінії монотерапії додатково вивчається у подвійному сліпому дослідженні III фази Fulvestrant and AnastrozoLe COmpared in hormonal therapy Naive advanced breast cancer (FALCON) (NCT01602380), в якому оцінюється фулвестрант 500 мг порівняно з анастрозолом у жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком грудної залози, яким раніше не застосовували гормонотерапію.

Источник: M.J. Ellis, A. Llombart-Cussac, D. Feltl et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. JCO.2015.61.5831

908 922,011UA102015

Сексуальная реабилитация онкологических пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы



В древности человек, теряющий способность к половой жизни, считался «наполовину живым». Хирургические вмешательства, затрагивающие органы репродуктивной системы, способны отрицательно влиять на сексуальную функцию пациентов, и ее восстановление – один из важнейших компонентов того самого качества жизни, о котором в онкологии так много говорится. О современных возможностях сексуальной реабилитации онкологических пациентов, ее актуальности и многом другом нашему корреспонденту рассказал директор Украинского института сексологии и андрологии, заведующий отделением сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», главный внештатный специалист по специальности «Сексопатология» Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Игорь Иванович Горпинченко.

? После каких хирургических операций особенно актуальна сексуальная реабилитация у мужчин? С чем это связано?

– Наиболее распространенной проблемой, с которой сталкиваются мужчины, являются последствия операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). В настоящее время практически во всем мире практикуются щадящие хирургические вмешательства – трансуретральная резекция предстательной железы и ее разновидности, а также вапоризация простаты. Если ранее при ДГПЖ выполнялась чреспузырная простатэктомия, после которой сексуальная функция нарушалась в большинстве случаев, то после внедрения современных методов количество пациентов, которые обращаются с жалобами на послеоперационное снижение сексуальности, заметно уменьшилось.

Сегодня среди врачей и пациентов все еще распространено мнение, что простата играет едва ли не решающую роль для реализации мужской сексуальности. Это порождает миф, что развитие и лечение ДГПЖ автоматически означает импотенцию. Как показывает практика, такое восприятие неверно, однако существование этого мифа приводит к тому, что пациенты боятся необходимого лечения, опасаясь потери половой функции.

Следует учитывать, что у многих больных ДГПЖ половая функция была снижена до операции, например, в связи с возрастом. Но поскольку присутствуют симптомы основного заболевания (болезненное и учащенное мочеиспускание, его задержка), то основное внимание уделяется этим симптомам. И только после успешного лечения пациента начинает беспокоить нарушение сексуальной функции, при этом оно может быть не связано с хирургическим лечением ДГПЖ.

Как правило, ДГПЖ формируется на фоне патологического климакса у мужчины, который характеризуется снижением уровня свободного тестостерона. Последний является необходимым условием для реализации сексуальной функции мужчины: свободный тестостерон играет эротизирующую роль, воздействует одновременно на уровне коры головного мозга, определяя сложные поведенческие реакции, и на уровне органов половой системы, обеспечивая их оптимальное функционирование.

И, наконец, отдельную группу составляют нарушения, связанные собственно с хирургическим вмешательством. Операция затрагивает орган, который играет хотя и не основную, но значимую роль в функционировании репродуктивной системы и реализации сексуальной функции. Наиболее распространенным нарушением, связанным собственно с хирургическим лечением ДГПЖ, является ретроградная эякуляция. При этом пациент сохраняет сексуальную функцию, но не способен к продолжению рода. Поскольку такие больные обычно относятся к старшей возрастной группе, у них актуальность детородной функции обычно не велика, хотя бывают исключения. Поэтому перед операцией важно предупредить пациента, что ретроградная эякуляция после хирургического лечения ДГПЖ возникает у 60-70% больных. Но и в этом случае современные технологии экстракорпорального оплодотворения позволяют мужчине продлить род, даже если удается получить всего один живой сперматозоид.

Более серьезные нарушения сексуальной функции связаны с хирургическими вмешательствами по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Сегодня отмечается тенденция к развитию РПЖ в более раннем возрасте, чем это наблюдалось раньше. В последние годы улучшилась ситуация с ранней диагностикой этого заболевания.

Ранее единственным методом снизить уровень тестостерона при РПЖ была хирургическая кастрация, вызывавшая потерю сексуальной функции. Прогресс в терапии РПЖ привел к тому, что в настоящее время депривация тестостерона достигается другими способами. При локализованном РПЖ выполняется радикальная простатэктомия; в случае распространенного заболевания пациенту назначается антиандрогенная терапия, которая позволяет снизить концентрацию тестостерона без хирургической кастрации. В этом случае некоторые сексуальные расстройства неизбежны в связи с депривацией тестостерона. В то же время в моей практике есть пациенты, которые перенесли тотальную простатэктомию 10-20 лет назад, получали антиандрогенную терапию, но, обладая сильным половым темпераментом, волей и положительным настроем, даже в таких условиях сохраняли сексуальную жизнь. У других пациентов (особенно тех, кто и до операции имел слабый половой темперамент) сексуальная функция нарушалась, начиная от снижения желания и заканчивая эректильной дисфункцией, отсутствием семяизвержения.

Помимо перечисленных вмешательств, эректильная дисфункция может развиваться в результате операций на прямой кишке, мочевом пузыре.

? Какие методы сексуальной реабилитации могут использоваться у мужчин? Какова специфика сексуальной реабилитации пациентов, лечившихся по поводу онкологической патологии?

– Еще 10 лет назад пациентам, прооперированным по поводу ДГПЖ, мы говорили о том, что восстановление сексуальной функции реально за счет назначения гормональной терапии, физиотерапии, использования стимуляторов, протезирования. В то же время возможности реабилитации при РПЖ были существенно ограничены, поскольку гормональная терапия тестостероном в этом случае категорически противопоказана, а возможности физиотерапии ограничены.

Сегодня разработаны четкие подходы к восстановлению сексуальной функции пациентов, прооперированных по поводу ДГПЖ и РПЖ. К примеру, под моим руководством на базе отдела сексопатологии и андрологии Института урологии НАМН Украины защищена кандидатская диссертация «Сексуальная функция и половые расстройства у больных раком предстательной железы» (автор М.Г. Романюк), разработана новая схема лечения тяжелой эректильной дисфункции.

В первую очередь всем пациентам проводится психотерапевтическое воздействие, которое необходимо начинать в дооперационном периоде. Важно рассказать суть хирургического вмешательства, обсудить сопряженные с ней риски, особенности лечения, возможные способы сексуальной реабилитации. Желательно, чтобы при таких беседах присутствовали оба сексуальных партнера. При РПЖ, если речь идет только о тотальной простатэктомии без дальнейшего назначения гормональной и лучевой терапии, вероятность сохранения половой функции достаточно высока, особенно у молодых мужчин. Если же пациенту назначаются антиандрогены, половая функция у него будет снижаться. В любом случае необходимо заранее проинформировать пациента, чтобы последующие изменения не оказались для него неприятной и травмирующей неожиданностью.

Когда пациент впервые узнает об онкологическом диагнозе, фокус его внимания направлен на выживание. Но после успешного лечения на первый план выходят проблемы, связанные с качеством жизни, в том числе сексуальная дисфункция, которая распространена среди больных, оперированных по поводу РПЖ и получающих антиандрогенную терапию. Необходимо помнить: возможности для сексуальной реабилитации сегодня существуют для всех пациентов, даже в самых сложных случаях.

Сегодня больным, лечившимся по поводу РПЖ, доступен целый комплекс методов, направленных на сексуальную реабилитацию. В него входят некоторые методы физиотерапии, улучшающие пенильный кровоток, в частности вакуумная и электростимуляция, которые могут безопасно использоваться у онкологических пациентов и не предполагают прямого воздействия на область предстательной железы. Могут использоваться негормональные средства, в частности препараты, содержащие силденафил, которые сегодня представлены в большом разнообразии и дозировках, рассчитанных на прием по требованию либо на курс лечения. Программу реабилитации дополняют некоторые пищевые продукты, обладающие эротизирующим воздействием, а также витаминные препараты.

Важным методом сексуальной реабилитации у мужчин, который во всех случаях позволяет полностью восстановить половую жизнь, является эндофаллопротезирование – современное хирургическое вмешательство, при котором производится имплантация эндопротезов внутрь кавернозных тел полового члена. Эндофаллопротезирование широко практикуется во всем мире, разработаны и применяются несколько типов протезов; кроме сугубо медицинских аспектов, их выбор определяется желанием пациента, его физическими и материальными возможностями. После лечения РПЖ эндофаллопротезирование может быть показано всем больным, для которых актуален вопрос сексуальной реабилитации. Самому старшему пациенту, который перенес эту операцию в нашей клинике, на момент вмешательства исполнилось 78 лет.

К другим клиническим ситуациям, при которых ведущим методом сексуальной реабилитации является эндофаллопротезирование, относятся стриктуры уретры или травмы, сопровождающиеся ее разрывом и повреждением половых органов. Остальные методы сексуальной реабилитации в этих случаях играют лишь вспомогательную роль.

? В чем состоит специфика сексуальной реабилитации у женщин? Каковы причины сексуальных дисфункций у онкологических пациенток?

– Актуальность у женщин сексуальной реабилитации как таковой долго недооценивалась. Если анализировать статистику, еще 30 лет назад к нам обращались преимущественно мужчины, а число женщин не превышало 10%. И среди врачей, и среди пациентов было распространено мнение, что за наличие сексуальных проблем в паре ответственен лишь мужчина. Но это не так.

Проведенные нами исследования позволили выявить ранее скрытые закономерности, касающиеся сексуальной и детородной функции. Сегодня мы говорим о том, что не существует женского или мужского бесплодия, это всегда бесплодие супружеской или сексуальной пары, необходимо обследование и лечение обоих партнеров. При сексуальной дисфункции эта связь еще более выражена: исследования показывают, что ответственность за сексуальную дисгармонию в паре практически равнозначна у мужчины и женщины. Как правило, сексуальные партнеры мало знают об особенностях, сексуальных потребностях друг друга, недостаточно обсуждают эти вопросы.

В подтверждение этому такой пример: очевидно, что для полноценной реализации женской сексуальной

функции необходимо воздействие на эрогенные зоны. Но проведенное нами анкетирование показало, что в 60% случаев сексуальный партнер женщины не знает об особенностях расположения ее эрогенных зон – только один этот факт, даже при отсутствии у женщины каких-либо нарушений, порождает сексуальную дисгармонию.

Гинекологические и онкогинекологические заболевания и сексуальные расстройства у женщин имеют тесную взаимосвязь – и те, и другие развиваются преимущественно на фоне гормональных нарушений. Такая закономерность существует независимо от возраста женщины. После хирургического лечения онкогинекологической патологии гормональные нарушения могут усиливаться. Консервативное лечение, в том числе химиотерапия, также может сопровождаться снижением сексуальности.

Эндокринные нарушения снижают желание, уменьшают лубрикацию и способность к получению оргазма, зачастую являются основой доброкачественных и злокачественных новообразований. У здоровых женщин и женщин с гормональными нарушениями, находящихся в пременопаузе и менопаузе, значимую роль в сексуальной реабилитации играет заместительная гормональная терапия, используются гормональные препараты как системного, так и местного действия. Но у онкологических пациенток возможности применения гормональных препаратов строго ограничены. Кроме того, существенно снижать качество секса у женщин могут воспалительные процессы половых органов и органов малого таза, приводя к болезненным ощущениям и нарушению лубрикации.

У женщин, перенесших хирургическое лечение, выбор методов сексуальной реабилитации обусловлен тем, какое именно лечение она получала, с чем связано возникновение онкологического заболевания, на какие сексуальные расстройства пациентка жалуется. При отсутствии полового влечения могут назначаться негормональные стимулирующие вещества, феромоны и т.д. При нарушении лубрикации рекомендуется применение искусственных лубрикантов. Они сегодня широкодоступны, причем среди них есть препараты, обладающие трофическим действием.

После химиотерапии и сопутствующего лечения антибиотиками всегда важно обеспечить рациональное питание, оптимальный режим отдыха и двигательной активности, восполнение дефицита витаминов, минеральных веществ.

В сексуальной реабилитации женщин, перенесших хирургическое вмешательство, применяются физиотерапевтические процедуры и другие манипуляции, которые не способны стимулировать онкологические процессы. Физиотерапия воздействует на трофику тканей, обеспечивает улучшение местной саморегуляции, снятие спазма, усиление кровотока. Однако она не может рассматриваться как самостоятельный метод лечения и применяется в комплексе с другими методами. Очень важно психотерапевтическое воздействие, связанное с формированием у пациентки понимания не только происходящих с ней изменений, но и механизма воздействия физиотерапевтических процедур. Хирург должен быть грамотным психотерапевтом – как правило, так оно и есть.

В реабилитации женщин всегда важен индивидуальный подход, причем не к конкретному человеку, а к сексуальной паре. Принципиально важно обучение сексуального партнера, его поддержка и понимание. Хирургическое лечение онкогинекологической патологии часто предполагает изменение анатомии половых органов (например, экстирпацию матки, изменение формы влагалища) – в этом случае решающим фактором может быть выбор позы, при которой эрогенные зоны женщины стимулируются наиболее эффективно.

В целом восстановить сексуальность у женщины легче, чем у мужчины, поскольку для женщины ведущую роль играет наличие глубокого чувства к партнеру и способность подстраиваться. Ведь в достижении сексуального удовлетворения у женщин выраженную роль играет эмоциональная составляющая. Кроме того, сексуальная жизнь в своих проявлениях многообразна, и сам половой акт – не единственное ее проявление.

Любое сексуальное расстройство по своей сути является нарушением взаимной адаптации партнеров и должно рассматриваться сексологом в контексте конкретной пары. Известны случаи, когда пары продолжали жить полноценной сексуальной жизнью при отсутствии половых органов. Это выводит сексуальные расстройства за пределы сугубо медицинской проблемы, возводя в ранг серьезной философской категории.

Лица, по тем или иным причинам теряющие способность к сексуальной адаптации, попадают в затруднительную ситуацию при любых изменениях в своем состоянии или состоянии партнера. Неспособность адаптироваться создает в сексуальной жизни партнеров такие проблемы, которых можно легко избежать, когда партнеры проявляют психологическую гибкость и внимательны друг к другу. Если партнеров объединяет чувство любви, доверие и желание взаимного контакта – они подходят к своей сексуальности творчески, приспосабливаются, экспериментируют, получая взаимное удовольствие. И тогда им не понадобится врач. Но при отсутствии взаимной любви неизбежно возникают те или иные проблемы, в такой паре нет желания адаптироваться к изменениям, неизбежным в человеческой жизни.

? Если говорить об онкологической патологии репродуктивной системы – на каком этапе лечения должны быть подняты вопросы сексуальной реабилитации?

– Вопросы сексуального здоровья и нездоровья обязательно должны обсуждаться еще до операции. Необходим тщательный сбор анамнеза, знакомство с личностью пациента, определение уровня его удовлетворенности текущей сексуальной жизнью, понимание, насколько в целом она важна для него. И врач, и пациент или пациентка должны знать, какие потенциальные угрозы для сексуальной жизни несет в себе планируемая операция, каковы современные возможности реабилитации.

? Какие новые методы сексуальной реабилитации изучаются в настоящее время?

– В целом за последние десятилетия в сексологии произошло несколько прорывов. Первый из них связан с тем, что секс и сопряженные с ним понятия перестали восприниматься как нечто аморальное. Общество сделало значимый шаг, признав, что сексуальность является важной составляющей жизни. Ценность сексуальности для разных людей различна, но сексуальные проблемы не так редки, как казалось ранее. Завершенное в 1992 г. Массачусетское исследование продемонстрировало, что 52% мужчин когда-либо имели проблемы с эрекцией, но только 10% из них обращаются к врачу. Появление препаратов силденафила, их популярность среди населения выявили актуальность мужской сексуальной дисфункции и потребность в сексуальной реабилитации.

Сегодня мы располагаем методами лечения, которые ранее были немыслимы, усовершенствованы методы диагностики, расширились представления о строении органов половой системы. Миф о том, что 90% сексуальных расстройств связаны исключительно с психологическими переживаниями, развеян. Так, у мужчин выявлены аномалии развития сосудов кавернозных тел и другие органические нарушения, приводящие к эректильной дисфункции, но эффективно поддающиеся лечению. Развивается реконструктивная, пластическая хирургия половых органов, эндофаллопротезирование.

Наиболее современный метод сексуальной реабилитации, который сегодня активно изучается, – это клеточная терапия. Показано, что стволовые клетки могут приживаться в эндотелии кавернозных тел, улучшая кровоснабжение и усиливая выделение оксида азота. На базе нашего института проведены экспериментальные исследования на животных, подтвердившие перспективность этого метода в лечении эректильной дисфункции, вызванной сахарным диабетом, гипогонадными состояниями и некоторыми другими заболеваниями. И хотя этот метод еще только исследуется, в зарубежных источниках уже встречаются отдельные клинические наблюдения успешных случаев клеточной терапии при тяжелой эректильной дисфункции. В то же время такое некогда востребованное направление, как сосудистая хирургия половых органов, не оправдало себя, и сегодня заменяется эндофаллопротезированием.

Изучаются новые лекарственные средства, перспективные в сексуальной реабилитации. Например, в США собираются регистрировать препарат для женщин, улучшающий кровоток в половых органах, лубрикацию и даже воздействующий на соответствующие области в головном мозге. Каждый из новых препаратов, появление которого предполагается в Украине, мы подвергаем тщательному исследованию.

? И все же нарушения сексуальной функции и психологические расстройства тесно взаимосвязаны. Как повлияет на распространенность сексуальных расстройств депрессия у онкологических пациентов, вызванная пугающим диагнозом, тяжелым лечением, либо депрессия у здоровых лиц, вызванная самыми разными причинами, включая непростую ситуацию в нашей стране? Насколько это значимо для Украины, для ее репродуктивного потенциала?

– Действительно, депрессия – один из ключевых факторов, вызывающих сексуальные расстройства. Частота развития депрессивных состояний увеличивается, что связано с глобальными социальными и экономическими процессами, а в масштабе Украины – со сложной ситуацией, которая всем хорошо известна. Но, как ни парадоксально, количество сексуальных расстройств на психогенной почве будет увеличиваться еще и потому, что в нашей стране мало внимания уделяется развитию культуры и нравственности. К сожалению, наша страна позаимствовала у США не лучший образец добродетели, в котором присутствует много насилия, искажение ценностей. За последние десятилетия потеряна система нравственной и социальной преемственности, формирования у человека здоровых нравственных начал. Конечно, эта система была далеко не идеальной, но сегодня утеряна и она. В результате это сказывается на сексуальной жизни населения.

В то же время не существует четкой зависимости между сексуальной дисфункцией и репродуктивным потенциалом населения. При гипогонадных состояниях, серьезных гормональных нарушениях репродуктивная функция будет снижена с высокой долей вероятности. Но подавляющее большинство сексуальных расстройств не сопровождаются снижением детородной функции. Проблема бесплодия касается конкретной семьи, но не государства в целом, поскольку в том случае, когда обеспечивается социальная и финансовая защита населения, а культ матери превозносится, женщины не боятся рожать, и демографическая проблема решается. Но в тяжелых экономических и политических условиях, неблагоприятной экологической обстановке, сомнительных перспективах на будущее многие женщины сознательно отказываются от деторождения. Успехи в восстановлении репродуктивной функции не влияют на демографическую ситуацию в стране. Это проблема прежде всего социальная – достаточно вспомнить тот факт, что в разные периоды времени миллионы людей покинули Украину.

? Насколько актуально междисциплинарное взаимодействие между онкологами и сексологами для своевременного выявления и организации сексуальной реабилитации пациентов?

– По моему мнению, в большинстве случаев достаточно одного специалиста, которому доверяет пациент. Приемы психотерапевта должен знать каждый врач, независимо от его специальности. Не случайно пациенты доверяют тем хирургам, которые наряду с высоким качеством выполняемых операций обладают человечностью, понимают сложности больного, разговаривают с ним. Пациент не может одинаково открываться каждому врачу.

Первичную помощь пациенту (информирование об особенностях операции, риске сексуальных расстройств, возможности сексуальной реабилитации) должен осуществлять онкохирург. Важно направить пациента к сексологу только в том случае, когда проблема сексуальной реабилитации выходит у него на первый план, и те рекомендации, которые дает онколог, оказываются неэффективными.

Современная онкология совершила значительный прогресс, и сегодня в число ее важнейших задач входит не только достижение продолжительной выживаемости пациентов, но и высокое качество жизни. По завершении лечения пациент должен ощущать себя полноценным членом общества, в том числе получать удовольствие от своей сексуальности.

? На чем бы Вы хотели акцентировать внимание читателей?

– Каждый пациент должен быть проинформирован: необходимо обращаться к лечащему врачу независимо от тяжести проблем в реализации своей сексуальности, с которыми больной может столкнуться после хирургического лечения. Даже при самых сложных случаях сексуальной дисфункции современные методы лечения позволяют помочь.

Сексуальная жизнь человека – неотъемлемая составляющая жизни в целом, которая должна идти рука об руку с его профессиональной активностью, интеллектуальным, социальным и духовным развитием. На самом деле, на сексуальность каждого влияют тысячи факторов, включая привычный образ жизни, текущие жизненные позиции и ценности. В современном мире забота о здоровье должна включать не только медицинские аспекты, но и обязательно вопросы сексуальности. В каждой сфере важно стремиться к гармонии – тогда и человек счастлив, и государство успешно.

Подготовили ***Катерина Котенко*** *и* ***Антон Пройдак***

Basket trials:

новый принцип организации клинических исследований

Появление принципиально нового подхода к организации клинических исследований – следствие развития таргетной терапии, направленной на определенную генетическую или молекулярную мишень внутри опухолевой клетки. Если классические клинические испытания предполагают изучение новых лекарственных препаратов в группах больных с определенными типами и локализациями злокачественных новообразований, то basket trials, или «корзинные исследования», сфокусированы на определенных генетических мутациях независимо от типа опухоли.

Обоснование

Стандартные клинические испытания подразумевают набор пациентов с опухолями определенной локализации или гистологического типа, например карциномы желудка, меланомы кожи, саркомы мягких тканей и т.д. Расширение знаний о биологии опухолевой клетки, биологической и предиктивной значимости отдельных генетических маркеров заметно сузило рамки многих исследовательских протоколов. Так, большинство современных клинических исследований, касающихся лечения рака грудной железы (РГЖ), предполагают отбор или стратификацию пациентов на основании статуса гормональных рецепторов и HER2. Кроме того, возможности стандартных исследований, предполагающих изучение только одного вида опухоли, ограничены, поскольку не включают других пациентов, которые могли бы положительно отреагировать на исследуемое лечение и которые оказываются неучтенными.

Но это далеко не предел. Сегодня известно, что многие виды онкологических заболеваний могут быть вызваны одной и той же мутацией конкретного онкогена. Например, мутация гена p53 наблюдается более чем при 50% онкологических заболеваний. Поскольку возможности охарактеризовать молекулярный профиль опухоли расширяются, постепенно начинается переход к новому, все более персонализированному принципу организации клинических испытаний.

Авторы нового подхода к исследованиям подчеркивают, что даже наиболее эффективные таргетные препараты не демонстрируют должного эффекта, когда они оцениваются в неадекватной популяции пациентов, как было показано в начале исследования ингибиторов EGFR в неотобранной популяции пациентов. Кроме того, несмотря на растущее признание значимости геномного анализа в онкологической клинической практике, оценка эффективности таргетных препаратов может представлять собой огромную проблему, когда конкретные мутации редки и разбросаны среди разных типов опухолей.

Некоторые генетические мутации встречаются настолько редко, что обнаруживаются только на фоне общих отрицательных результатов клинических испытаний. Например, в последних исследованиях ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) эверолимус вызвал чрезвычайный и прочный ответ у двух конкретных пациентов, несмотря на малую эффективность в целом при раке мочевого пузыря и щитовидной железы. У этих пациентов с исключительным ответом на лечение были ретроспективно выявлены специфические мутации в сигнальных путях, связанных с mTOR, которые и обеспечили их уникальную чувствительность к эверолимусу. Если похожие мутации будут идентифицированы у других пациентов, эверолимус может стать препаратом выбора для них независимо от гистологического типа опухоли.

Итак, развитие таргетной терапии продолжает двигаться по пути максимальной индивидуализации, основываясь на поиске и воздействии на специфические молекулярные мишени. Это, в свою очередь, значительно затрудняет набор пациентов для участия в клинических исследованиях, поскольку опухоли определенной локализации, несущие определенную генетическую мутацию, могут быть очень редкими. Например, транслокации гена ALK при раке легкого встречаются не более чем в 4-8% случаев аденокарциномы этого органа и практически не встречаются при плоскоклеточных опухолях. Исследователи подчеркивают: точно так же, как современные возможности исследовать геном опухолей человека планомерно увеличиваются, должны расширяться стратегии, применяемые в дизайне клинических исследований.

Рис. Basket trials: принцип организации

Особенности дизайна

Новый подход к дизайну исследований основывается на предпосылке, что препарат, сфокусированный на конкретной генетической мутации, может быть эффективен независимо от гистологического типа опухоли.

«Корзинные исследования» предполагают включение пациентов с разными видами опухолей, которые потенциально могут получить клинический эффект от назначаемой таргетной терапии. Единственным фактором, объединяющим участников исследования, является наличие конкретной молекулярной мишени, на которую воздействует исследуемый таргетный препарат (рис.).

Еще в 2007 году A. Lopez-Chavez и соавт. сообщили о проведении исследования CUSTOM (Molecular Profiling and Targeted Therapies in Advanced Thoracic Malignancies). Это исследование было посвящено выявлению молекулярных биомаркеров при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), мелкоклеточном раке легких и злокачественных новообразованиях тимуса, с целью одновременно оценить пять видов таргетной терапии у пациентов, сгруппированных по наличию тех или иных молекулярных маркеров. В исследовании назначались пять таргетных препаратов: эрлотиниб (у пациентов с мутациями EGFR), MEK-ингибитор селуметиниб (при мутациях генов KRAS, HRAS, NRAS и BRAF), AKT-ингибитор MK2206 (при мутациях PIK3CA, AKT1 и PTEN), лапатиниб (при мутации HER2) и сунитиниб (при мутациях KIT и PDGFRA). Была сделана попытка оценить каждую стратегию терапии в разных гистологических подтипах в общей сложности в пятнадцати исследуемых подгруппах. Целью этого дизайна было проведение нескольких независимых и параллельных исследований II фазы.

Исследование CUSTOM быстро показало основные сильные стороны «корзинных исследований»: возможность определить благоприятный ответ таргетной терапии при малом количестве пациентов и возможность проверки клинической мишени, а также показало ограничения, связанные с попыткой отбора по гистологическому подтипу. В этом исследовании только 15 больных НМРЛ с мутацией EGFR были зачислены в группу лечения эрлотинибом, но результаты продемонстрировали уровень общего ответа 60%. Эта ветка исследования была преждевременно закрыта в связи с публикацией доказательств эффективности эрлотиниба, но данные тем не менее иллюстрируют, что с соответствующим парным выбором мишени и терапии не требуется значительное количество пациентов, чтобы определить терапевтическую эффективность. Тем не менее, как отмечают авторы в финальной публикации результатов исследования в этом году, им удалось завершить анализ только в двух из пятнадцати запланированных групп (эрлотиниб при НМРЛ и селуметиниб при НМРЛ), причем во второй из этих групп не достигнута первичная конечная точка. Анализируя это исследование, эксперты говорят о недостатках в его планировании, в первую очередь – о недостаточной оценке доклинических данных.

Следует отметить, что некоторые исследования рассматривают возможность начинать «корзинные исследования» с использования таргетной терапии в невыбранной популяции пациентов, с последующим выявлением у лиц, ответивших на лечение, генетических биомаркеров для последующего проспективного скрининга. В текущем году Национальный институт рака (США) запланировал набор пациентов в исследование NCI-MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice). В рамках этого исследования планируется обследовать около 3000 пациентов, с последующим включением в исследование не менее 1000 больных для назначения им таргетной терапии независимо от гистологического типа опухоли.

Конкретные результаты

Недавно опубликованы результаты первого «корзинного исследования», посвященного изучению эффективности вемурафениба у пациентов с разными типами опухолей, у которых выявлена мутация гена BRAF. Мутации BRAF встречаются не только более чем в 50% меланом, но и в опухолях щитовидной железы, легкого, толстой кишки, заболеваниях кроветворной системы и некоторых других онкологических заболеваниях. Отбор больных и организация отдельного клинического исследования для каждой из перечисленных нозологических единиц крайне затруднительны. В исследовании приняли участие 122 пациента из 23 медицинских центров разных стран. Исследование было ориентировано на конкретную генетическую мишень: включало все

разновидности новообразований (в том числе редкие) на основе единственного критерия – наличия активирующей мутации в гене BRAF.

В текущем году D. Hyman и соавт. представили его результаты, показав хорошую активность таргетной терапии при НМРЛ, болезни Эрдгейма-Честера (гистиоцитозе клеток Лангерганса). Ответы на лечение были зафиксированы у 42% больных НМРЛ и у 43% пациентов с болезнью Эрдгейма-Честера. В некоторых случаях также наблюдались ответы BRAF-мутированных опухолей других локализаций, но поскольку в исследование были включены единичные пациенты с такими опухолями, о какой-либо статистике говорить преждевременно. Таргетная терапия, направленная против BRAF-мутации, оказалась неэффективной в отношении карцином толстой кишки (как известно, наличие мутации в гене BRAF – значимый фактор неблагоприятного прогноза при таких опухолях); добавление цетуксимаба лишь в незначительной мере улучшало результаты лечения. Эти данные убедительно показывают, что успех таргетной терапии зависит не только от присутствия в опухоли белка-мишени, но и от сопутствующих биологических факторов.

... и перспективы

В дополнение к разъяснению эффективности препарата при опухолях разных типов «корзинные исследования» предоставляют возможность для тестирования методов лечения редких онкологических заболеваний, которые недостаточно представлены в клинических испытаниях. Пациенты с редкими патологиями могут быть включены в исследования этого типа, имея мутации, которые находятся в стадии изучения в рамках «корзинного исследования».

«Корзинные исследования» позволяют не только осуществить быстрый набор пациентов, оценить перспективность применения таргетного препарата при всех видах опухолей, несущих конкретную мутацию, но и облегчают пациентам с редкими заболеваниями доступ к современному лечению.

Тесты на наличие BRAF и других мутаций в опухоли проводятся преимущественно у больных с запущенными формами онкологических заболеваний. Возможно, внедрение «корзинных исследований» станет основанием для избирательного иммуногистохимического исследования при более ранних стадиях онкологического процесса, а также при тех опухолях, при которых те или иные мутации рутинно не определяют – с целью изучить возможности включения пациентов в исследование. Ученые подчеркивают, что иммуногистохимическое тестирование должно проводиться на индивидуальной основе, исходя из определения, что такое тестирование будет полезно с медицинской точки зрения.

Таким образом, «корзинные исследования» являются одним из путей развития медицинской науки и уверенно вошли в практику исследований в онкологии. Как и в случае с любым другим подходом в трансляционной медицине, успех этой стратегии зависит от строгой оценки доклинических данных при проектировании дизайна исследования.

Литература

1. Lopez-Chavez A., Thomas A., Rajan A, et al.: Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies: A biomarker-derived, multiarm, multihistology phase II basket trial. J Clin Oncol 33: 1000-1007, 2015.
3. Redig A.J., Janne P.A. Basket Trials and the Evolution of Clinical Trial Design in an Era of Genomic Medicine. J. of Clin. Onc., 2015.
4. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAFV600 Mutations. N Engl J Med. 2015 Aug 20; 373(8): 726-36.
5. www.mskcc.org.
6. www.ascopost.com.

Подготовила ***Катерина Котенко***

Комментарии экспертов

«Молекулярные изменения, характеризующие опухоль, могут быть более уместны, чем гистологическое типирование, которое исторически использовалось для классификации опухолей и определения непосредственных терапевтических возможностей».

Amanda J. Redig

«Эти исследования, которые в некоторой степени независимы от типа опухоли, являются более демократичными, особенно для людей с редкими формами рака. «Корзинные исследования» расширяют популяции больных, имеющих право на получение современных таргетных препаратов».

David Hyman

«У нас нет фантазий, что блокирование одного сигнального пути сработает в большинстве случаев. В ближайшие годы «корзинные исследования» коснутся преимущественно комбинированной терапии, но такие исследования будут новаторскими и в этом случае. Это путь вперед».

Jose Baselga

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Воздействие лучевой терапии на регионарные лимфоузлы у пациентов с раком грудной железы

В текущем году озвучены результаты двух исследований, цель которых – определение объема лучевой терапии, необходимого пациентам с операбельным раком грудной железы (РГЖ), которые получают адъювантную системную терапию.

Результаты исследования EORTC

Исследование EORTC продемонстрировало роль лучевой терапии на парастернальные лимфоузлы у пациентов с РГЖ центральной и медиальной локализации. В исследование включались пациенты I-III стадий после выполнения хирургического лечения (мастэктомии или резекции с подмышечной лимфаденэктомией) независимо от наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах. Все пациенты получали лучевую терапию на оставшуюся грудную железу (в случае ее резекции) или на послеоперационный рубец (в случае мастэктомии). Пациенты, которые были рандомизированы в экспериментальную группу, дополнительно получали лучевую терапию на регионарные лимфоузлы (надключичные, медиастинальные) в разовой дозе 2 Гр и суммарной – 50 Гр. Также в зависимости от стадии заболевания они могли получать системную адъювантную терапию. Основным критерием эффективности была общая выживаемость (ОВ). Вторичными критериями были безрецидивная выживаемость, выживаемость без отдаленных метастазов и число умерших от РГЖ.

За период 1996-2004 гг. в исследование были включены 4004 пациента, из которых у 24% была выполнена мастэктомия и у 76% резекция, у 60% опухоль была pT1, метастазы в подмышечных лимфоузлах отсутствовали у 44% и еще у 43% были pN1, адъювантная химиотерапия не проводилась у 15%. Облучение подмышечных лимфоузлов проведено у 7,4% пациентов в контрольной группе и у 8,3% – в группе с дополнительным облучением регионарных лимфоузлов.

При медиане наблюдения 11 лет, 10-летняя ОВ составила 82,3% в контроле и 80,7% в группе дополнительного облучения регионарных лимфоузлов (HR=0,87, p=0,06). За 10 лет от РГЖ умерли 12,5% пациентов в группе контроля и 14,4% в группе дополнительного облучения (HR=0,82, p=0,02). Число больных, которые должны были получить дополнительную лучевую терапию с тем, чтобы сохранить одну жизнь, составило 39 человек.

Показатель 10-летней безрецидивной выживаемости составил 69,1% в контрольной группе и 72,1% в группе дополнительной лучевой терапии на регионарные лимфоузлы (HR=0,89, p=0,04). Безрецидивная выживаемость без отдаленных метастазов составила 75 и 78% соответственно (p=0,02).Частота метастазирования в парастернальные лимфоузлы и надключичные лимфоузлы в группе контроля низкая и составляет 0,8 и 2% соответственно. Показано, что облучение этих зон уменьшает риск развития метастазов, однако это не сказывается на отдаленных результатах.

Наибольшая разница в результатах лечения между контрольной группой и группой дополнительного облучения регионарных лимфоузлов отмечена не в частоте развития региональных рецидивов (как ожидалось при планировании исследования), а в частоте развития отдаленных метастазов (4%), что непонятно. Подгрупповой анализ не выявил субпопуляцию пациентов, у которых проведение дополнительного облучения регионарных лимфоузлов достоверно улучшало ОВ.

В группе дополнительного облучения регионарных лимфоузлов наблюдались случаи развития фиброза легких и признаков кардиосклероза. Отсутствует разница в частоте развития вторых раков, включая ипсилатеральный и контралатеральный РГЖ.

Результаты исследования MA.20

В исследовании MA.20 приняли участие женщины с РГЖ после выполнения радикальной резекции с подмышечной лимфаденэктомией или биопсией сентинальных лимфоузлов после проведения адъювантной химиотерапии.

Пациентки были рандомизированы в группу лучевой терапии для оставшейся части грудной железы (контрольная группа) или в группу облучения груди и регионарных лимфоузлов (подмышечные, надключичные и парастернальные). Основным критерием эффективности была ОВ. Вторичными критериями были безрецидивная выживаемость, выживаемость без локорегионального прогрессирования и выживаемость без отдаленных метастазов.

В исследование были включены 1832 пациентки, у большинства из которых имелась первичная опухоль T1-2 (99%), метастазы в подмышечных лимфоузлах числом от 1 до 3 (85%), наличие рецепторов эстрогенов (75%). Большинство пациенток получили антрациклин- и таксансодержащую адъювантную химиотерапию (91%) совместно с адъювантной гормонотерапией (80%).

Не было зафиксировано достоверной разницы в показателях 10-летней выживаемости, которые составили 81,8% в контроле и 82,8% в группе облучения регионарных лимфоузлов. При подгрупповом анализе обнаружена тенденция лучшей выживаемости в группе облучения регионарных лимфоузлов у пациенток с отрицательными рецепторами эстрогенов: 81,3 и 73,9% (HR=0,69, p=0,05). Показатель 10-летней безрецидивной выживаемости был достоверно лучше в группе дополнительного облучения и составил 95,2% в сравнении с 92,2% в контроле (HR=0,59, p=0,01). Большинство региональных рецидивов заболевания отмечено в подмышечной (63%) и надключичной (27%) областях. Безрецидивная выживаемость без отдаленных метастазов составила 82,4% в контроле и 86,3% в группе дополнительного облучения (HR=0,76, p=0,03). У пациенток с дополнительным облучением регионарных лимфоузлов чаще наблюдалось развитие постлучевых пневмонитов и лимфостаза.

Авторы исследований сделали вывод, что у больных РГЖ с метастазами в подмышечных лимфоузлах добавление к облучению оставшейся части грудной железы лучевой терапии на регионарные лимфоузлы не улучшает ОВ, но снижает частоту прогрессирования (локорегионального и отдаленного).

Таким образом, оба исследования не смогли улучшить ОВ пациентов за счет облучения регионарных лимфоузлов, но уменьшили частоту местного и отдаленного метастазирования.

Источники:

1. Portmans P.M., Colette S., Kirkove C. et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N. Engl. J. Med. 2015, 373: 317-27.
2. Whelan T.J., Olivotto I.A., Parulekar W.R. et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N. Engl. J. Med. 2015, 373: 307-16.
3. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann. Oncol. 2015, 26: 1533-1546.

Подготовила ***Снежана Галустова***

Спешите делать добро, времени у нас мало, очень мало!

Федор Гааз

«Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» исполняется десять лет.

Десятилетие добрых дел

Во всех развитых странах мира общественные организации и благотворительные фонды, созданные специально для поддержки онкологических больных, играют заметную роль в обеспечении лечебного процесса. В условиях растущей онкологической заболеваемости, когда ни одно государство в мире не способно полностью финансировать лечение, а количество успешно пролеченных пациентов, нуждающихся в социальной и психологической реабилитации, постоянно увеличивается, общественные организации в онкологии нужны как воздух. Благодаря их усилиям эффективность просветительской и благотворительной деятельности увеличивается в разы, появляется реальная возможность влиять на социальную политику государства.

Возникновение и развитие украинских общественных организаций, работающих в этой сфере, происходило прямо на наших глазах. Один из пионеров в этой области – «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями», которая в 2016 г. празднует первое десятилетие своей деятельности. Много это или мало? Как бы там ни было, пройден большой путь от первых скромных начинаний до масштабных благотворительных акций, прогремевших на всю Украину. О том, как все начиналось, об успехах и проблемах на этом пути нашему корреспонденту рассказали специалисты, с чьей активностью связано возникновение и развитие организации.

Создание «Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» – в первую очередь, инициатива врачей в ответ на потребности пациентов. О том, как возникла эта идея, о масштабах ее воплощения в жизнь рассказала **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок.**

? Как возникла ассоциация, с чего все началось?

– Идея создания ассоциации родилась совместно у врачей и пациентов. Мы, врачи, столкнулись с тем, что ежедневно в нашей работе не только оказываем лечебно-консультативную помощь нашим пациентам, но и обеспечиваем психологическую поддержку, занимаемся решением социальных проблем. Мы нуждались в тех, кто мог бы помочь пациентам в решении материальных вопросов, оказать психологическую поддержку, заниматься социальной адаптацией. Например, что делать, когда пациент сталкивается с химиотерапией, как ему преодолеть психологические трудности? Еще один из важнейших вопросов, возникающих у наших пациентов: как дальше жить, когда поставлен онкологический диагноз? Решить этот вопрос без посторонней помощи очень сложно.

Можно сказать, потребность в ассоциации витала в воздухе. Кроме того, мы знали, что в зарубежных странах развита система общественных и благотворительных организаций, помогающих пациентам с различными онкологическими заболеваниями. Таким образом, при создании ассоциации мы могли учитывать зарубежный опыт.

Ассоциация существует с 21 августа 2006 года. В процессе ее создания активно участвовали пациенты, их родственники и врачи. Вскоре после начала нашей работы мы столкнулись с определенными положительными результатами, но и сложности тоже возникли. Практически все регионы нашей страны откликнулись на эту идею, мы получили большую поддержку. Открылись филиалы во многих городах Украины, которые и сегодня работают в тесной взаимосвязи, занимают активную позицию. Был создан сайт ассоциации, где размещена необходимая для пациентов информация.

В самом начале деятельность ассоциации была направлена на информирование пациентов и их родственников о заболевании, о том, какие его формы существуют и каким образом проходит лечение, что делать после того как лечение завершилось. В то же время любая деятельность требует финансовой поддержки, в ней остро нуждались наши пациенты. В этом направлении было приложено много усилий.

В последние годы сфера деятельности ассоциации постоянно расширяется. В первую очередь, благодаря усилиям председателя ее правления Валентины Ивановны Юрчишиной, которая очень активно работает во многих направлениях. Значимый для нас результат ее усилий – появление в отделении на постоянной основе психолога, который проводит колоссальную работу по психологической поддержке пациентов, родственников, участвует в подготовке методических материалов.

Радостно наблюдать за воплощением в жизнь нашей идеи единства – объединения усилий врачей, пациентов, их родственников и волонтеров, когда против одной болезни – целая команда активных людей. Все врачи в отделении глубоко благодарны ассоциации не только за помощь пациентам, но и за поддержку, которая оказывается нам. Совместно с ассоциацией мы разрабатываем методические пособия, некоторые официальные документы, проводим научные конференции для украинских специалистов.

Члены ассоциации – коллектив врачей научно-исследовательского отделения химиотерапии гемобластозов НИР и председатель правления «Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» В.И. Юрчишина (слева)

? За десять лет накоплен огромный практический опыт, который может быть полезен другим. Что, по Вашему мнению, важно учитывать при создании и развитии ассоциации, работающей в медицине?

– Для того чтобы общественная организация плодотворно работала, необходима активная, инициативная группа людей, которая верит в свое дело и имеет большое желание им заниматься. Для любой общественной организации важна команда единомышленников. Эти люди служат своеобразным стержнем, вокруг которого сосредотачивается вся деятельность, а формы этой деятельности могут быть самыми разными – вы это видите на примере проектов нашей ассоциации. Среди них – социальные и благотворительные акции, мероприятия для пациентов, разные виды психологической и социальной помощи. Например, у нас часто практикуются встречи с людьми, которые успешно завершили лечение, чтобы они поделились опытом и на собственном примере показали, что после завершения лечения можно жить полноценной жизнью. Это очень важно для пациентов, которые проходят химиотерапию. Им важно понять, что этот трудный этап однажды закончится, что жизнь продолжается. Увидеть это своими глазами намного эффективнее, чем слышать от тех, кто лично не сталкивался с заболеванием. Крайне значимым аспектом в работе является информационная поддержка: мы постоянно сталкиваемся с тем, что население недостаточно информировано о проблеме, а пациенты чувствуют дефицит информации.

Кроме того, ассоциация помогает найти альтернативные источники материальной поддержки, обеспечить закупки недостающих препаратов для пациентов, приобретение современного оборудования для диагностических и научных целей.

Ассоциация – это большой дополнительный ресурс для пациентов, их семей, для врачей. Сегодня, если говорить об онкологии в целом, очень важно открыто заявить о своих нуждах и потребностях. Не случайно нашим девизом стало библейское «Стучите – и вам откроется».

За весь период существования ассоциация постоянно эволюционирует. Сегодня она входит в глобальную сеть общественных организаций Lymphoma Coalition. Эта международная организация создана в США в 2002 г. и сегодня объединяет 57 организаций из 41 страны мира, включая Украину. Познакомившись с представителями этой организации, я была поражена масштабами ее деятельности. Она имеет собственный офис, сотрудничает с различными компаниями, своевременно получая новейшую информацию о методах лечения, проводящихся клинических исследованиях, проводит много мероприятий для больных, является глобальным источником информированности о лимфоме. Членство в Lymphoma Coalition расширяет наши возможности.

Высокая активность ассоциации, многочисленные благотворительные акции, нестандартный творческий подход – во многом заслуга неутомимого активиста и обаятельной женщины, **председателя правления «Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» Валентины Ивановны Юрчишиной**. Ее отличительная черта – способность вовлекать людей в новые проекты, заражать энтузиазмом в деле благотворительности. О том, как это, в течение многих лет заведовать столь непростым и благородным делом, она рассказала нашему корреспонденту.

? В преддверии юбилея принято оглядываться назад, подводить итоги, вспоминать особенные моменты. Как развивалась ассоциация, какие моменты в ее истории запомнились больше всего?

– В первое время основная наша активность сосредотачивалась вокруг консультативной помощи и психологической поддержки пациентов. Но это была «капля в море», особенно учитывая недостаточное финансирование государственной программы «Онкология» в Украине. Мы быстро осознали, как важно направить основные усилия на поиск дополнительных ресурсов. Без этого мы не могли рассчитывать, что наша помощь действительно повлияет на результаты лечения пациентов – ведь как можно вылечить, не имея нужных лекарств?

Проект «Я буду жить!» и съемки социального ролика об основных симптомах лимфомы

Роспись хной.
Мастер Ольга Матвиенко

Так начался новый этап нашей работы, когда фокус внимания сместился на сбор благотворительных средств. Одно из главных наших достижений на этом пути – долгосрочный проект «Я буду жить!», который включает в себя много разных видов активности. Это проведение благотворительных концертов и акций, издание брошюр, социальной рекламы и многое другое. Все это – ради информирования общества о проблеме лимфомы и сбора средств на лечение больных. Самым ярким моментом за всю историю проекта стал, наверное, благотворительный концерт украинских рок-групп, который состоялся в сентябре 2012 г. и широко освещался в прессе. Тогда мы впервые получили невероятную поддержку от украинских исполнителей: в числе участников концерта были «Друга Ріка», «Океан Ельзи», «Бумбокс» и многие другие талантливые коллективы. С тех пор с успехом прошли и другие концерты, но этот был самым масштабным.

Поддержка молодых исполнителей оказалась неоценимой и при создании социального ролика, о симптомах лимфомы. Съемки были веселыми, трогательными, оставили много теплых воспоминаний. По задумке режиссера Валентина Семко, лидер группы «Друга Ріка» Валерий Харчишин, певицы Эрика и Alyosha, участники группы «Время и Стекло» забрызгали белой краской, а потом закрасили все основные симптомы лимфомы. Так мы хотели рассказать общественности, особенно молодежи, о необходимости внимательного, бережного отношения к своему здоровью. Ведь при своевременном выявлении и надлежащем лечении это заболевание излечимо.

Другой благотворительный проект, «Искусство против рака», объединяет неравнодушных творческих людей. Мы сотрудничаем с обществом художников-инвалидов «Золотая Палитра», а также с отдельными талантливыми украинскими живописцами, которые дарят нам свои картины на благотворительные мероприятия. За несколько лет удалось провести целый ряд благотворительных художественных выставок – наряду с именитыми художниками мы выставляли и работы пациентов, ведь среди больных лимфомой много молодых талантливых ребят, которые ценят жизнь и создают прекрасные произведения.

Все средства, получаемые от благотворительных акций, идут на лечение больных, на закупку реактивов и оборудования для Национального института рака и отделений в регионах. Работать приходится постоянно и кропотливо. Мы пишем письма и прошения в разные организации и учреждения, а также обращаемся к частным лицам с просьбами о посильной материальной помощи для каждого конкретного пациента. Под эгидой ассоциации проводятся пресс-конференции с участием врачей, пациентов, представителей Министерства здравоохранения Украины, призванные обратить внимание государственной власти на проблему лимфопролиферативных заболеваний. И все это ради одного – чтобы как можно больше больных выздоравливали.

? Немало усилий всех общественных организаций, работающих в сфере онкологии, направлены на психологическую поддержку и реабилитацию пациентов. Как вы справляетесь с этой задачей?

– С самого начала работы ассоциации мы уделяем много внимания так называемому исцелению творчеством, создавая пациентам условия для развития и реализации их творческих способностей. Прямо в отделении Национального института рака проводятся творческие мастер-классы, в которых участвуют все желающие пациенты. В этом нас поддерживают волонтеры, множество неравнодушных людей, которые помогают в проведении таких мастер-классов, психологической поддержке больных.

Уже находясь на лечении, многие пациенты начинают писать картины, книги, стихи, реализуя все доступные возможности для самовыражения. Они черпают в этом воодушевление и моральные силы для борьбы за жизнь. Удивительно, как в процессе выздоровления в их картинах меняются цвета, появляются светлые краски и жизнеутверждающие сюжеты. Из художественных работ пациентов мы сейчас оформляем выставку. Любой желающий сможет прийти и окунуться в этот невероятный мир картин, помогающих исцелиться.

При поддержке талантливых музыкантов мы организуем концерты для пациентов как в Национальном институте рака, так и в других отделениях гематологии по всей Украине, помогая им отвлечься от своего заболевания. Каждый раз убеждаемся, что музыка творит чудеса.

Чтобы жизнь пациентов не замыкалась в стенах отделения, мы проводим для них экскурсии, организуем прогулки на природе.

Длительное время в ассоциации не было штатного психолога, и мы обращались за помощью к волонтерам. Со временем удалось выделить финансирование и найти прекрасного специалиста. Когда в нашем коллективе появилась Марина Александровна, мы ощутили, что наша команда стала сильнее. Кроме того, нас поддерживает Украинский центр спортивной медицины, специалисты которого на регулярной основе проводят занятия по физической реабилитации пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Существуют несложные упражнения, которые может выполнить практически каждый больной, тем самым улучшая свое самочувствие, циркуляцию крови в организме. В Национальном институте рака и Киевском центре трансплантации костного мозга мы проводили обучающее мероприятие, посвященные особенностям питания и физической нагрузки во время химиотерапии и о здоровом питании после выписки пациента.

Из последних наших проектов, направленных на поддержку пациентов, проходящих лечение или реабилитацию, – мастер-класс по фитнесу «Жизнь в движении», приуроченный к Всемирному дню борьбы с лимфомой, а также акция для пациенток, потерявших волосы вследствие химиотерапии – мастер делает им роспись головы хной. Аналогичная акция Henna Heals проводилась в Канаде, мы переняли этот опыт.

Работы пациентов и профессиональных художников на стенах НИР

Проект «Жизнь в движении»

При столкновении с пугающим диагнозом и тяжелым лечением, в борьбе за жизнь многим пациентам необходима духовная поддержка и наставничество. Отец Евгений Милешкин очень поддерживает нас в этом. С 2003 г. при Национальном институте рака существует православная община во имя святых целителей Косьмы и Дамиана римских, открыт храм. Отец Евгений организовал небольшой иконостас в холе отделения, обеспечил литературой. Мы не могли даже представить, какой резонанс вызовет появление в отделении первой иконы – многие молились даже по ночам, нашли в этом душевное успокоение.

? Уже много лет Ваша жизнь неразрывно связана с ассоциацией. Как это повлияло на Ваше мировоззрение?

– Всю свою жизнь я остро чувствую чужую боль и не могу оставаться в стороне. Когда-то именно это привело меня в ассоциацию: мне предложили, и я откликнулась. Конечно, бывают моменты, когда опускаются руки, когда одолевает печаль, ведь кто-то из пациентов неизбежно умирает, и переживать это каждый раз очень тяжело. Но многие пациенты возвращаются к полноценной жизни, создают семьи, у них появляются дети. Это вдохновляет, наполняет новыми силами и желанием бороться дальше.

Работа в ассоциации научила меня с терпением и оптимизмом относиться к любым сложностям, к каким-то своим недомоганиям... Все, с чем сталкиваюсь в повседневной жизни, я сейчас рассматриваю с точки зрения «Может ли это помочь пациентам?».

Каждый день приносит что-то новое и наполнен глубокой благодарностью всем, кто участвует в общем деле. Совместные усилия позволяют совершить практически невозможное. Жизнь научила меня, что не существует чужих проблем – только общечеловеческие.

Подробнее о психологической поддержке пациентов рассказала **штатный психолог «Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» Марина Александровна Суркис**.

Приятно отметить, что у нас в коллективе отличное взаимопонимание. Пациенты, их родные, врачи, члены ассоциации – все знают радости и беды друг друга, искренне друг друга поддерживают. Вместе с волонтерами мы оказываем информационную поддержку, помогаем пациентам адаптироваться в отделении. Обучаем простым, но очень важным вещам: умению заботиться о себе, любить близких и, конечно, жизнь.

Одна из наиболее актуальных психологических проблем для наших пациентов – это общение. Услышав онкологический диагноз, практически каждый замыкается в себе. Мы объясняем родственникам пациента, как правильно разговаривать с ним и с врачами. Специально для этой цели усилиями ассоциации изданы книга «Если трудно найти нужные слова» и брошюра «Палитра чувств», в которых мы рассмотрели различные сложные ситуации и попытались помочь некоторыми рекомендациями как наиболее эффективно из них выйти. Эти издания доступны как в Киеве, так и в регионах. Все это, а также многие другие наши дела помогают пациентам лучше справляться с вызовами, которые ставит перед ними заболевание. Мы стараемся не оставлять пациента один на один с заболеванием.

С момента создания организации до сегодняшнего дня в ее работе принимает деятельное участие **главный бухгалтер «Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» Людмила Борисовна Кучер.**

– В мои обязанности входит бухгалтерский учет нашей организации. Ассоциация является неприбыльной организацией. В то же время через организацию проходят и адресно распределяются благотворительные средства для пациентов и лечебных учреждений. Когда мы получаем спонсорскую помощь, стараемся распределять ее в соответствии с острой необходимостью как в регионы, так и в киевские лечебные учреждения. Все региональные ячейки ассоциации открыты в 2006 г., наиболее активно из них сейчас работают отделения в Черкассах, Черновцах, Харькове, Херсоне, Хмельницком. Но основные наши усилия все-таки сосредоточены в Киеве – ведь сюда на лечение едут больные со всей Украины со сложными случаями. В 2006 году организаторы ассоциации обратились за консультацией по регистрации нашей организации в юридическую компанию, где я работала бухгалтером – так и началось сотрудничество. Многие активисты, стоявшие у истоков создания ассоциации, вскоре ушли, ведь это сложная и специфическая работа. Однажды я познакомилась с Валентиной Ивановной Юрчишиной, пригласила ее на один из первых благотворительных концертов, а позднее предложила работать в ассоциации. Именно с ее приходом работа стала по-настоящему результативной. И хотя Валентина Ивановна до прихода в ассоциацию не сталкивалась с общественной деятельностью, она обладает терпением, стойкостью, целеустремленностью. Это качества, необходимые в решении задач, которые ставит перед собой ассоциация. За эти годы мы многому научились. Например, найти необходимого спонсора – это целая наука. Должны быть учтены интересы всех сторон – спонсора, пациентов и клиники. Кроме того, необходимо правильно распределять полученные средства, выделять первостепенные нужды и потребности, в том числе в регионах, где особенно сложная ситуация с финансированием. Объединение усилий очень важно, ведь когда один человек просит о помощи, и когда просит ассоциация – реакция окружающих совершенно разная. Наша сила в единстве – это мы стараемся объяснять нашим пациентам и их семьям, просим их не сдаваться и не замыкаться в себе. Самый главный урок, который я вынесла из нашей работы, – не надо бояться. Если бояться и оглядываться, не стоит даже начинать что-то делать.

Пациенты говорят*

« После химиотерапии такое тяжелое самочувствие, совершенно не хочется рисовать или лепить из пластилина на очередном мастер-классе, но пересиливаешь себя и начинаешь это делать. И вдруг наступает облегчение, ощущается желание жить».

« Здесь я поняла, что доброта существует...»

« Я думаю, не надо бояться, что не получится. Надо бояться чего-то не успеть»

« Мне нравится, что врач не обещал мне жизнь, но он пообещал мне борьбу. И я поняла, что это и есть жизнь. Спасибо, люблю вас!»

*Из издания «Палитра чувств», Киев, 2015.

Работа ассоциации – это в первую очередь дело большой любви. Это чувствуется во всех ее акциях, при общении с активистами, это видно и в том, как открываются сердца людей, загораются потухшие глаза. Об этом читаешь между строк во многих текстах, размещенных на ее сайте. В одном из них сказано: «Любовь – это образ жизни. Любовь бесстрашна и не имеет ограничений... Позвольте ей победить!».

*Подготовили **Катерина Котенко** и **Снежана Галустова***
*Фото **Алексея Плиско**, а также из архива ассоциации*

Новые хирургические технологии в лечении опухоли Клацкина

О.Г. Котенко

Особенности локализации и характер роста опухоли Клацкина объясняют низкую резектабельность (20-50%) и значительную сложность радикального хирургического лечения. В рамках научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта», которая проходила 11-12 июня в г. Киеве, пристальное внимание было уделено передовым направлениям в абдоминальной онкологии, включая современные возможности лечения холангиоцеллюлярного рака.
Инновационные технологии хирургического лечения опухолей Клацкина рассмотрел заместитель директора по научной работе в трансплантологии, руководитель отдела трансплантации и хирургии печени Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова, доктор медицинских наук Олег Геннадиевич Котенко.

Холангиокарцинома – первичная опухоль печени, развивающаяся из эпителия желчных протоков. Как известно, выделяют три основных типа холангиокарциномы: нодулярный, инфильтративный, а также внутрипротоковый, для которого характерен папиллярный внутрипротоковый рост с формированием внутрипротоковых опухолевых тромбов. Опухолью Клацкина называют внутрипротоковую холангиокарциному, которая локализуется в области слияния желчных протоков. Это редко встречающийся вид злокачественных новообразований: в зависимости от региона заболеваемость холангиоцеллюлярным раком варьирует от 1 до 7 случаев на 100 тыс. населения, из которых опухоль Клацкина является наиболее частым типом, составляя около 40-60%.

Единственным эффективным методом лечения пациентов с опухолью Клацкина является хирургический, а единственный способ достижения продолжительной выживаемости – обеспечение R0-резекции.

По словам О.Г. Котенко, опухолевая инвазия висцеральных сосудов является основной причиной нерезектабельности перихилярной холангиокарциномы. Однако инновационные хирургические технологии позволяют резецировать инвазированную опухолью воротную вену с приемлемыми показателями летальности. Инвазия печеночной артерии часто (в 15-35% случаев) сочетается с инвазией воротной вены и остается наиболее серьезным препятствием для резекции при данном заболевании.

Некоторые авторы сообщают об успешных результатах резекции и реконструкции воротной вены (S.G. Lee, 2002; M. Miyazaki, 2007). Отдельные исследователи рекомендуют выполнять комбинированную резекцию печеночной артерии и воротной вены при инвазирующей перихилярной холангиокарциноме (M. Nagino, 2010). При этом опыт многих клиник очень ограниченный, а результаты остаются противоречивыми.

Под руководством О.Г. Котенко было проведено клиническое исследование, целью которого являлось изучение результатов хирургического лечения 167 пациентов с перихилярной холангиокарциномой, которые получали лечение в отделе хирургии и трансплантации печени Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова за период 2003-2015 гг.

В инновационных технологиях хирургического лечения опухоли Клацкина используются: предоперационная чрескожная чреспеченочная холангиостомия; моделирование объема печеночного остатка с применением рентгенэндоваскулярной эмболизации ветвей воротной вены; резекция и реконструкция воротной вены; резекция печеночной артерии при инвазии опухоли в эти структуры; гепатодуоденолигаментэктомия – одномоментная резекция всех элементов печеночной двенадцатиперстной связки (печеночной артерии, воротной вены и желчных протоков). Кроме того, в некоторых случаях при этом заболевании проводится трансплантация печени.

Авторами исследования были изучены результаты хирургического лечения 167 пациентов с перихилярной холангиокарциномой (средний возраст 61 год). Медиана наблюдения составила 12 лет. Количество мужчин в два раза превышало количество женщин. Радикальные операции были проведены 167 (73%) пациентам, 6 – отказано в операции в связи с нарушениями функции печени или прогрессированием заболевания в предоперационный период. Эксплоративная лапаротомия проведена у 56 (24%) пациентов, причиной отказа в операции этой группе пациентов являлось наличие билобарного поражения артериальных и портальных сосудов у 48 пациентов (21,3%) и канцероматоз с отдаленными метастазами у 8 больных (3,5%).

Согласно классификации TNM стадию T2a имели 3 пациента (1,8%), T2b – 4 (2,4%), T3 – 64 (38,3%), T4 – 96 (57,5%) больных. Тип перихилярной холангиокарциномы у пациентов согласно классификации H. Bismuth имел следующее соотношение: B2 – 2 больных (1,0%), B3a – 50 (30,1%), B3b – 44 (26,4%), B4 – 71 пациент (42,5%).

Основной целью магнитно-резонансной чрескожной чреспеченочной холангиографии при обследовании таких пациентов является визуализация внутрипеченочного билиарного дерева, определение уровня поражения желчных протоков, а также особенностей билиарной анатомии для определения оптимального объема резекции.

Известно, что гипербилирубинемия увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и летальность. В связи с этим перед хирургическим вмешательством пациентам проводилась декомпрессия билиарной системы с использованием чрескожной чреспеченочной холангиостомии или эндоскопического центрирования. Критерием адекватности билиарной декомпрессии служило снижение уровня билирубина сыворотки крови и отсутствие клинических проявлений сегментарного холангита. Более чем в 45% случаев возникала необходимость раздельного дренирования секций печени и протоков остатка доли печени. Резекция печени выполнялась при уровне билирубина в крови не выше 6 мкмоль/л.

У пациентов с недостаточным объемом оставшейся части печени (менее 40%) и нарушенной функцией печени производилось увеличение ее объема в период подготовки к операции. Для этого была проведена предоперационная эмболизация ветвей воротной вены удаляемой части печени, в результате чего через 2-3 недели наблюдалось развитие гипертрофии неэмболизированной части печени. Увеличение объема остатка печени на 8% считается достаточным, чтобы подготовить пациента к резекции.

Так, компьютерная томография, проведенная пациенту с опухолью Клацкина (стадия Та), показала, что остаточный объем левой латеральной секции до эмболизации составил 22% от общего объема печени. Через 3 недели после выполнения чрескожной чреспеченочной эмболизации правой ветви воротной вены остаточный объем печени увеличился на 9%.

Пациентам, у которых планируется правосторонняя трисекциоэктомия, выполняется рентгенэндоваскулярная эмболизация правой воротной вены и портальных ветвей четвертого сегмента печени с латеральным доступом. Затем, после эмболизации ветвей воротной вены, производится допплерографический контроль, выявляющий наличие артериального кровотока в левой латеральной секции и его отсутствие в правой доле печени, что свидетельствует о полной и адекватной эмболизации четвертого сегмента правой доли печени.

Рентгенэндоваскулярная эмболизация правой воротной вены была выполнена в 78% случаев при последующем выполнении правосторонней гемигепатэктомии. Эмболизацию правой воротной вены четвертого сегмента выполнили в 79% случаев с последующей правосторонней трисекциоэктомией, а левой воротной вены и правой передней воротной вены – в 72% случаев с последующей левосторонней трисекциоэктомией. Эмболизация выполнялась, когда по данным компьютерной томографии существовала опухолевая инвазия ветви воротной вены с дефектом контура стенки сосуда. При этом просвет сосуда сохранен более чем на 40%. Мезогепатэктомия была выполнена 11 пациентам с 4 типом перихилярной холангиокарциномы по H. Bismuth и отсутствием инвазии воротной вены печеночной артерии. У 90 пациентов (53,9%) с инвазией и дифракцией из ствола воротной вены использовалась техника резекции и реконструкции воротной вены. Во всех перечисленных случаях выполнялась расширенная лимфаденэктомия. У 7 пациентов (4,1%) с инвазией печеночной артерии и воротной вены была выполнена гепатодуоденолигаментэктомия – комбинированная резекция печеночной артерии и воротной вены. На первом этапе производилась резекция печеночной артерии, затем воротной вены. Реконструкция начиналась с восстановления портального кровотока и формирования анастомоза по типу «конец-конец». Затем выполнялась артериальная реконструкция.

Через три года после комбинированной резекции и реконструкции при томографической ангиографии визуализированы проходимые артериальные и портальные анастомозы. Реконструкция печеночной артерии с применением артериального анастомоза была проведена у 7 из 8 пациентов. При реконструкции печеночной артерии использовалась микрохирургическая техника. Анастомоз между правой и общей печеночными артериями был выполнен в трех случаях; между правой задней и общей печеночными артериями – в трех случаях; между правой задней и левой печеночными артериями – в одном случае. При левосторонней гемигепатэктомии в одном случае выполнили артериализацию портального кровотока вследствие инвазии опухоли левой, правой, передней и правой задней печеночных артерий. Сформировали анастомоз между собственной печеночной артерией и стволом воротной вены после гепатодуоденолигаментэктомии.

Через 1 год после операции артериопортальный анастомоз был проходим, и артериальный компонент в портальном кровотоке четко визуализировался.

У 34 пациентов, которым выполнялась левосторонняя гемигепатэктомия, произведены резекция и реконструкция воротной вены: в 29 случаях – путем формирования анастомоза между правой воротной веной и стволом воротной вены и в 5 – с использованием аутовенозной вставки.

У 12 пациентов, которым выполнили левостороннюю трисекциоэктомию, произведены резекция и реконструкция воротной вены путем формирования анастомоза между правой задней воротной веной и стволом воротной вены.

У 43 больных, которым были выполнены правосторонняя гемигепатэктомия и трисекциоэктомия, произведены резекция и реконструкция воротной вены; из них у 38 пациентов – путем формирования анастомоза между левой воротной веной и стволом воротной вены и у 5 – с использованием аутовенозной вставки. У 2 пациентов, которым была произведена левосторонняя трисекциоэктомия с резекцией инвазированного сегмента печеночной артерии, реконструкция выполнялась путем формирования анастомоза между правой печеночной артерией и правой задней печеночной артерией. В 2 случаях при проведении правосторонней трисекциоэктомии с резекцией печеночной артерии реконструкция

выполнялась путем формирования анастомоза по типу «конец-конец» между собственной печеночной артерией и левой печеночной артерией.

У 4 пациентов при выполнении правосторонней гемигепатэктомии с резекцией печеночной артерии реконструкция производилась с помощью наложения анастомоза между правой печеночной и собственной печеночной артерией.

Кроме того, двум пациентам с 4 типом опухоли Клацкина по классификации H. Bismuth была выполнена трансплантация правой доли печени от живого родственного донора. В этом случае был использован трансплантат правой доли печени со срединной веной. Проведены реконструкция срединной вены, дифракция воротной вены реципиента.

Резекция воротной вены выполнена у 71 пациента (52,2%), резекция и реконструкция правой печеночной артерии – у 8 больных, комбинированная резекция и реконструкция воротной вены и печеночной артерии – в 8 случаях, гепатодуоденопанкреатэктомия – у 7 пациентов. Резекция и реконструкция сосудов чаще выполнялась при левосторонних гемигепатэктомиях у 42 из 57 пациентов (в 73,7% случаев). У 34 больных (59%) произведены изолированная резекция и реконструкция воротной вены, в 8 случаях – комбинированная резекция печеночной артерии и воротной вены. Из 68 пациентов, которым провели правостороннюю гемигепатэктомию, резекцию и реконструкцию сосудов выполнили у 37 (34,4%) пациентов. Во всех случаях была проведена реконструкция воротной вены. Артериальная реконструкция при правосторонних гемигепатэктомиях не производилась.

Таким образом, из 167 пациентов с перихилярной холангиокарциномой, которым были выполнены различные виды гемигепатэктомий, резекция и реконструкция висцеральных сосудов произведены у 98 больных (58,7%). Изолированная реконструкция воротной вены выполнена у 90 пациентов (53,9%), комбинированная реконструкция воротной вены и печеночной артерии – в 8 случаях (4,7%).

Количество пациентов, которым не проводилась реконструкция сосудов, составило 65 (38,9%).

Наиболее частыми осложнениями являлись: синдром недостаточности остатка печени (75 пациентов, 44,9%), раневая инфекция (53 пациента, 31,7%), пневмония (14 пациентов, 8,4%), экссудативный плеврит (42 пациента, 25%). Специфическим осложнением являлся послеоперационный панкреатит, который развился у 12 пациентов (7,2%) вследствие расширенной лимфаденэктомии, с последующим арозивным кровотечением у 5 больных (3%). Тромботические осложнения после сосудистых реконструкций наблюдались у 1 пациента (0,6%). Показатель летальности составил 9,6% (16 больных).

Сравнение показателей и результатов резекции висцеральных сосудов в группе без реконструкции сосудов и в группе с резекцией и реконструкцией сосудов позволило определить, что время операции и кровопотеря выше у пациентов, которым проводилась резекция и реконструкция висцеральных сосудов. Количество повторных лапаротомий составило 10 (15,4%) в группе без реконструкции сосудов и 8 (8,1%) в группе с реконструкцией. Радикальность операций, морбидность и летальность в группах сравнения не имели существенных различий.

Показатели трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости были выше в группе пациентов, которым не проводилась резекция сосудов, и составили 33 и 28% соответственно; в группе с резекцией и реконструкцией сосудов эти показатели составили 14,6 и 6,3% соответственно. Наименьшие показатели трех- и пятилетней выживаемости выявлены в группе R1-резекций, которые составили 22 и 11,1% соответственно. Более высокие показатели наблюдались в группе R0-резекций – 58,3 и 33% соответственно, а у пациентов из этой группы, которым выполнялись реконструкции сосудов, они составили 31,5 и 18% соответственно.

Таким образом, инновационные хирургические технологии в лечении перихилярной холангиокарциномы позволяют резецировать инвазированные висцеральные сосуды и получить удовлетворительные результаты при приемлемом уровне операционной летальности и повышении общей выживаемости. Резекция и реконструкция воротной вены и печеночной артерии существенно повышают радикальность обсуждаемых операций и расширяют возможности хирургического метода лечения перихилярной холангиокарциномы.

Подготовила ***Снежана Галустова***

В США проводится уникальный исследовательский проект Lung-MAP

Новаторское клиническое исследование, протокол которого основан на индивидуальном генотипировании опухолей, предусматривает одновременное изучение от пяти до семи перспективных препаратов для лечения стадий IIIB-IV плоскоклеточного рака легких (ПРЛ) в течение ближайших пяти лет.

Сегодня не существует утвержденных препаратов для таргетной терапии ПРЛ, хотя при реализации проекта Cancer Genome Atlas и подобные ему исследования выявили значительное количество соматических мутаций/амплификаций генов в клетках ПРЛ, некоторые из которых подлежат целевому воздействию существующими таргетными агентами. Тем не менее частота их является низкой (до 20%), что усложняет набор в исследование.

Исследовательский протокол Lung-MAP (Lung Cancer Master Protocol) в течение 2014 года планировался исследовательской организацией SWOG Cancer Research совместно с Фондом Национальных институтов здоровья США (FNIH) и Национальным институтом рака США, при участии пяти фармацевтических компаний (Amgen, Genentech, Pfizer, AstraZeneca, MedImmune) и еще нескольких партнерских организаций. В декабре 2014 г. к проекту присоединилась Американская ассоциация легких.

Программа исследований направлена на поиск оптимальной таргетной терапии многочисленных подтипов ПЛР. На долю ПЛР приходится от 25 до 30% случаев рака легких. Химиотерапия (ХТ) остается основным методом лечения пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, но ее эффективность ограничена. Исследование Lung-MAP, помимо изучения эффективности инновационных молекул, преследует цель отработки протокола индивидуального подбора таргетной терапии для каждого пациента в зависимости от результатов генотипирования опухолевых клеток. Участники исследования обследуются только один раз в соответствии с единым протоколом («master protocol») и использованием общей платформы (секвенирование ДНК нового поколения), чтобы определить действенные молекулярные аномалии. По результатам генотипирования (определяется статус более 200 известных генов, связанных с ПЛР), пациенты распределяются в одно из субисследований с последующей рандомизацией в рамках каждого из них на две группы, получающие соответственно таргетную терапию либо стандартное лечение (рис.). В каждом субисследовании назначается экспериментальный препарат, который соответствует по механизму действия выявленным у пациента биомаркерам, то есть прицельно влияет на определенные генетические и метаболические дефекты, вероятно, обусловливающие возникновение и рост опухолевых клеток. Это мутации PIK3CA, CCND1, CDK4, FGFR, c-Met протеин и другие. Затем результаты субисследований будут сравниваться между собой и с результатами, полученными в контрольных группах, в которых применяется традиционная химиотерапия ПЛР.

Такой подход, с одной стороны, уже сейчас облегчает пациентам доступ к перспективным инновационным препаратам, а с другой – помогает исследователям отработать алгоритм выбора специфического лечения в едином протоколе. Объединенная база данных всех включенных в исследование пациентов и их геномных профилей облегчает анализ и практическую имплементацию полученных результатов. Кроме того, потребуется меньше времени и финансовых затрат на исследования сразу нескольких препаратов, чем если бы они изучались в рамках отдельных исследований.

Первоначально в исследовании будет проверяться эффективность пяти экспериментальных препаратов – четырех таргетных препаратов и препарата для иммунотерапии (антитела против PD-L1). В настоящее время продолжается набор участников в исследование Lung-MAP. В перспективе в это исследование планируется включать от 500 до 1000 пациентов ежегодно. При этом протокол предусматривает вовлечение новых клинических центров. Изучение более чем 200 геномных аномалий, связанных с развитием рака, дает возможность открытия новых ветвей исследования, назначая каждому пациенту ту терапию, которая лучше всего согласуется с геномным профилем его опухоли. Кроме того, Национальный институт рака США планирует сохранить материал биопсии опухолей и образцы крови всех участников Lung-MAP для дальнейших исследований по проблеме ПЛР.

Распределение по группам в дизайне исследования Lung-MAP

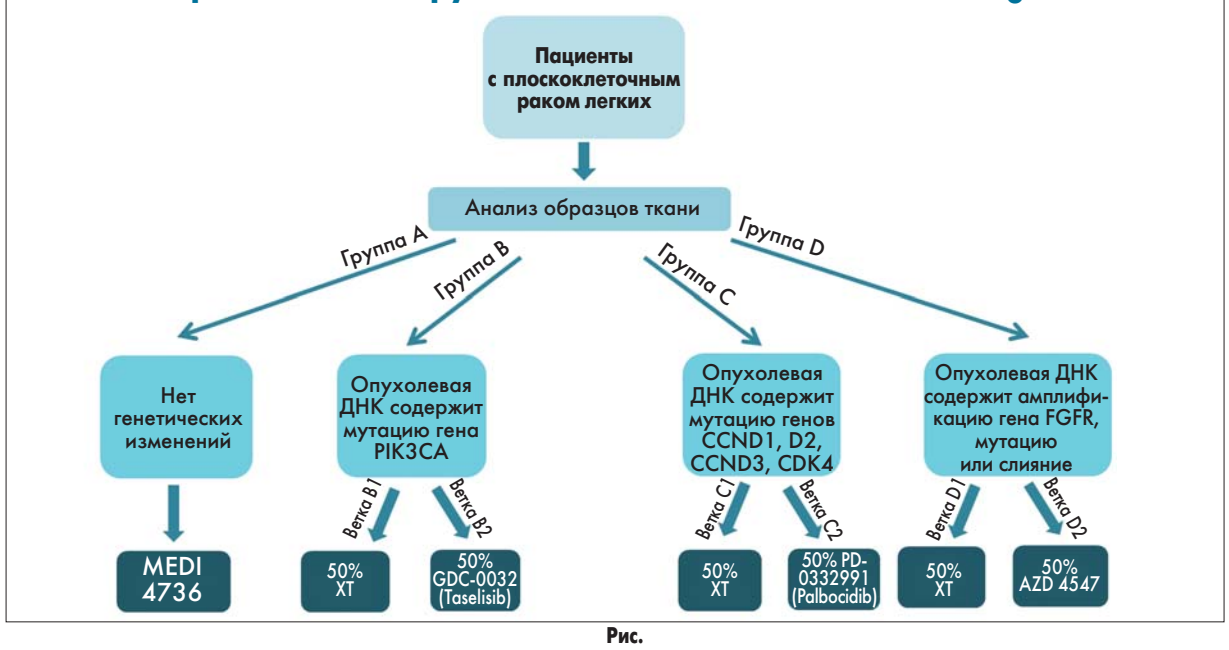


Рис.

Мнения экспертов

Lung-MAP представляет первое из нескольких запланированных крупных, генетически-опосредованных клинических испытаний, которые будут проводиться недавно образованной Национальной сетью клинических испытаний Национального института рака США (NCTN)».

Jeff Abrams, заместитель директора программы Cancer Therapy Evaluation Program Национального института рака США

Плоскоклеточный рак легких, как и другие солидные опухоли, состоит из множества относительно редких геномных подмножеств, для каждого из которых может потребоваться лечение отдельным таргетным препаратом. Модель, использованная в дизайне Lung-MAP, сконструирована так, чтобы эффективно изучать большое количество этих редких подмножеств ПЛР в пределах единого протокола».

Charles Blanke, председатель SWOG Cancer Research

Такой многоплановый, совместный подход к планированию исследования при поддержке со стороны ведущих правозащитных организаций помогает гарантировать, что потребности пациентов, врачей, разработчиков и регулирующих органов будут учтены при проектировании и реализации исследования».

Ellen Sigal, председатель и основатель Friends of Cancer Research, США

Подробно о проведении исследования читайте на сайте: **www.Lung-MAP.org**
По материалам сайта Национального института рака США: **www.cancer.gov**
Подготовила ***Катерина Котенко***

Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов, В.В. Саенко, Д.Н. Посохов,
коммунальное учреждение «Херсонская городская клиническая больница им. Е.Е. Карабелеша»

Особенности диагностики и лечения колоректального рака во время беременности

Д.Л. Табидзе

Рак и беременность – одна из наиболее сложных и противоречивых проблем в онкологии. Это касается как клинического проявления злокачественной опухоли на фоне беременности, так и беременности у больной, ранее перенесшей лечение по поводу опухоли. В обоих случаях теснейшим образом переплетаются медицинские, социальные и этические проблемы.

Ни отечественные, ни зарубежные литературные источники на эту эмоциональную, иногда трагическую тему не дают однозначных рекомендаций, более того, часто они противоречат друг другу. Причиной отсутствия убедительных научных данных является очевидная неэтичность проведения клинических исследований. Большинство публикаций по этой теме представлены в виде обзоров литературы или описаний отдельных случаев. Как же быть клиницисту, к которому обращается беременная женщина со злокачественной опухолью? Что отвечать молодой женщине, которая ранее получила радикальное лечение по поводу рака, не имеет признаков прогрессирования и хочет иметь ребенка? Каким может быть при этом риск рецидива заболевания, уродств развития у плода? Когда можно рекомендовать беременность?

Эпидемиология

Рак является второй причиной смерти женщин в возрасте 20-39 лет, при этом развитие злокачественной опухоли осложняет 1 из 1000 беременностей. Наиболее часто беременность сочетается с раком молочной железы, шейки матки, щитовидной железы, лимфомой, меланомой и лейкозом. При этом 15% беременностей завершаются спонтанным абортом [1-2].

В структуре онкологической заболеваемости среди женщин в 2014 году колоректальный рак (КРР) в Украине занимает III (ободочная кишка) и V (прямая кишка) места. По данным Национального канцер-регистра Украины, более 40% случаев КРР выявляются в III-IV стадии заболевания.

Среди больных раком толстой кишки число женщин превышает число мужчин. Средний возраст пациенток ко времени распознавания заболевания составляет 60 лет, а из числа заболевших всего 2,5-3,6% находятся в репродуктивном возрасте [3].

Колоректальный рак во время беременности встречается очень редко – в 0,002% случаев [4].

В литературе описано около 300 случаев сочетания КРР с беременностью. Средний возраст больных КРР, сочетающимся с беременностью, составляет 31 год (от 16 до 48 лет) [5].

Клиника

Клиническая картина КРР ничем не отличается у беременных. Нарушения моторно-эвакуаторной функции кишки (запоры, поносы), тошнота, потеря веса, изменение общего состояния, выделения с калом темной крови, слизи, болевой синдром в животе, прямой кишке – подобная симптоматика маскируется течением беременности и симптомами гестоза первой половины беременности.

Опухоль, поражая правый фланг, симптоматически развивается медленно, характерна пальпируемая опухоль и признаки анемии. При локализации опухоли в левом фланге толстой кишки часто развивается острая кишечная непроходимость.

Ректальное кровотечение, анемия, тошнота и рвота должны насторожить врача, их не следует сразу относить к проявлениям беременности.

Врач любой специальности обязан быть настороженным к представленным в таблице 1 признакам.

Как результат редкости случаев и скрытого течения заболевания КРР у беременных диагностируется в 54,5% случаев только в III триместре и в раннем послеродовом периоде.

Диагноз реже ставится во II триместре беременности и только в 17% случаев в I триместре.

Из обзора 39 случаев КРР во время беременности, проведенного Бернштейном, видно, что основная группа впервые выявленных пациенток имеет уже II и выше стадию рака (Dukes class B и выше). Процентное соотношение случаев по стадиям выглядело так: Dukes class A – 0 (0%), Dukes class B – 16 (41%), Dukes class C – 17 (44%), Dukes class D – 6 (15%).

При III-IV стадии опухолевого процесса, развитии кишечной непроходимости, перфорации опухолью стенки кишки или уже на стадии метастатического процесса диагноз установлен у 59% беременных.

Таким образом, онкозапущенность на фоне беременности гораздо выше, чем у небеременных женщин. Ввиду вышесказанного обязательно нужно проводить лекции по онконастороженности врачей акушеров-гинекологов: тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска, физикальный осмотр (особенно области промежности, паховых областей), полное клиническое обследование.

Диагностика

Диагностика КРР у беременной женщины включает 5 основных компонентов:

1) сбор анамнеза;
2) физикальный осмотр (с обязательным ректовагинальным осмотром);
3) эндоскопическое исследование с биопсией из опухолевого образования;
4) определение сывороточного раракового эмбрионального антигена – РЭА (прогностическое значение);
5) визуализация органов брюшной полости (определение распространенности процесса).

Как известно, КРР встречается чаще у людей старше 50 лет. У женщин детородного возраста в основном выявляют наследственный неполипозный КРР, семейный полипоз или диффузный полипоз толстой кишки, аденому толстой кишки, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. С целью диагностики КРР обязательным является ректовагинальный осмотр беременной. Пальцевое исследование прямой кишки должно проводиться в положении на боку, в коленно-локтевом положении и на корточках.

Необходимо учитывать, что в 80% случаев рак прямой кишки, особенно в I триместре беременности, можно выявить на ранних стадиях методом пальцевого ректального исследования.

Применение гемокульт-теста (выявление скрытой крови в кале) является первичным скрининговым методом для групп риска, при положительном результате необходимо выполнять фиброколоноскопию (ФКС). Колоноскопия с биопсией из опухолевого образования является золотым стандартом диагностики КРР. Но во время беременности есть относительные противопоказания. Возможны следующие пагубные воздействия: отслойка плаценты от механического давления на матку, вторичная травма плода ввиду материнской гипотонии и гипоксии [7, 8]. Обязательным является проведение беседы с беременной по поводу данной процедуры с указанием рисков и пользы. В целях безопасности рекомендуется проводить ФКС без наркоза, но с кардиомониторингом сердечной деятельности плода.

Канцерогенез КРР во время беременности недостаточно изучен ввиду этико-деонтологических проблем. Однако опубликовано несколько исследований, в которых описано, что раковые клетки во время беременности имеют рецепторы ER (эстрогенов) и PgR (прогестерона). Джилхуд в своем исследовании получил 42,8% PgR-положительных результатов в опухолях толстой и прямой кишки, что могло бы объяснить позднюю выявляемость КРР во время беременности. Но в недавнем исследовании, проведенном Слэттери (n=156), всего у одной пациентки были найдены PgR в опухоли толстой кишки, и ни в одном случае не обнаружены ER [9].

Таким образом, результаты по поводу гормонположительных опухолей очень противоречивы.

РЭА является неспецифическим маркером и не может быть использован как скрининг-тест. Показатель РЭА может быть неспецифически повышен при беременности. Повторное определение РЭА должно выполняться только для выявления динамики опухолевого процесса [10]. Определение других стандартных маркеров при КРР не имеет клинического значения.

Проведение компьютерной томографии во время беременности, особенно в I триместре, категорически противопоказано ввиду тератогенного действия [11, 12].

Для оценки распространения КРР и метастазирования у беременных используется рентгенологическое обследование органов грудной полости, УЗИ органов малого таза и брюшной полости или

Таблица 1. Сравнительная характеристика проявлений беременности и признаков КРР на фоне беременности

Признаки, симптомы, лабораторные данные	Пациентка с нормальной беременностью	Беременная женщина с КРР
Потеря веса	В основном вес увеличивается, но в I триместре может и уменьшиться	Беременность может скрывать потерю веса
Ректальное кровотечение	Вторичное, ввиду высокой заболеваемости комбинированным геморроем	Часто связывают с геморроем, без надлежащего обследования
Тошнота и рвота	В основном во время беременности, в частности в I триместре	Часто связывают с беременностью без надлежащего обследования
Запоры	В основном во время беременности	Часто связывают с беременностью без надлежащего обследования
Образование в брюшной полости	Естественный процесс во время беременности	Пальпируемые образования часто пропускаются ввиду беременности
Анемия	Физиологично во время беременности	Анемия во время беременности маскирует потерю крови из-за опухолевого образования

Таблица 2. Сравнение диагностических исследований и методов лечения у беременных и не беременных пациенток с КРР

Диагностические исследования/ методы лечения	Небеременные пациентки с КРР	Беременные с КРР
Уровень РЭА	Используется как прогностический фактор при лечении	Используется как прогностический фактор при лечении, уровень маркера не зависит от беременности
Компьютерная томография	Золотой стандарт для определения распространенности опухоли	Противопоказана при беременности (альтернативой является УЗИ)
Колоноскопия	Золотой стандарт для определения локализации опухоли и забора биопсийного материала	Относительно противопоказана во время беременности, но эндоскопическое исследование необходимо для получения патогистологического диагноза; пациентка должна быть проинформирована о рисках до выполнения исследования
Адъювантная химиотерапия	Стандарт при опухолях стадии Duke C	Не используется в I триместре беременности ввиду тератогенного действия 5-фторурацила; во II, III триместре – по решению пациентки
Адъювантная радиотерапия	Стандарт при раке прямой кишки в стадиях Duke B2 и C	Противопоказана при беременности. Используется только после родоразрешения

трансректальное УЗИ, а также МРТ (ограниченно) [13, 14].

Лечение

Стандартных схем родоразрешения и лечебной тактики при столь сложной клинической ситуации не существует. Принимая во внимание неблагоприятное влияние беременности на клиническое течение КРР, необходимо убедить женщину в целесообразности начать лечение с момента диагностирования рака, а беременность, особенно в I и II триместрах, лучше прервать; наличие низкодифференцированного рака в связи с крайне неблагоприятным прогнозом для матери и плода является показанием для прерывания беременности на любом сроке и начала незамедлительного лечения [15, 16].

Тактика лечения КРР определяется гестационным возрастом плода, стадией опухоли и наличием показаний к неотложной или плановой оперативной помощи.

В первой половине беременности (до 20-й недели) даже при жизнеспособном плоде при выявлении КРР клиницист обязан рекомендовать прерывание беременности и удаление опухоли. При выявлении опухоли во второй половине беременности (после 20-й недели) рекомендовано родоразрешение в 32-34 недели с последующим плановым оперативным лечением по стандартам ESMO.

Гистерэктомию нужно выполнять, если опухоль распространяется на матку и угрожает жизни матери и плода. Однако мать должна быть обязательно проинформирована о всех последствиях такой тактики лечения. Согласие матери необходимо задокументировать в письменном виде [17].

Важно отметить, что довольно часто у беременных при КРР выявляются метастазы в яичники (25%) по сравнению с небеременными – 3-8%, а выживаемость у беременных составляет всего 3-12 мес [1, 5, 6].

Многие авторы рекомендуют двустороннюю сальпингоовариэктомию вместе с удалением опухоли. Даже в таком случае обязательным является разрешение матери [18-21].

Однако данная операция привела к увеличению самопроизвольных абортов, особенно в I триместре беременности. Несбит и соавт. рекомендуют производить вместе с удалением опухоли двустороннюю клиновидную биопсию яичников с экспресс исследованием материала с последующим решением вопроса о их удалении (при вовлечении в процесс). Сохраненные яичники с морфологически подтвержденным отсутствием метастазов могут дать шанс женщине на суррогатное материнство [22].

Химиотерапия локализованной формы КРР (Dukes C), выявленной во II-III триместре беременности, после хирургического этапа лечения обычно откладывается до послеродового периода.

На фоне беременности применение 5-фторурацила и его производных, антрациклинов или платиносодержащей химиотерапии как в адъювантном режиме, так и с паллиативной целью, может назначаться только после I триместра с относительным риском для плода с низким весом [23, 24, 25]. Нет доступных данных о безопасности использования иринотекана, оксалиплатина, цетуксимаба или бевацизумаба на фоне беременности [24].

Лучевая терапия имеет очень важное значение при опухолях прямой кишки стадий Duke B2, C. Данный метод лечения у беременных с КРР рекомендован к применению только в послеродовом периоде, так как плод не защищен от лучей [23, 26, 27].

Выводы

Беременные женщины с раком ободочной и прямой кишки в целом имеют неблагоприятный прогноз. Чан в своей статье сообщает о 42 случаях КРР у беременных. 23 (56%) из этих пациенток умерли еще до публикации статьи. Медиана выживаемости не превышала 5 месяцев. Только одна больная с опухолью ободочной кишки прожила 3,5 года, но у нее было несколько рецидивов опухоли после оперативного лечения. Ни одна пациентка не прожила более 5 лет [28].

Таким образом, принятие решений по затронутым выше вопросам должно быть коллегиальным – с обязательным привлечением хирурга-онколога, акушера-гинеколога, радиолога, химиотерапевта, морфолога и педиатра. Диагностическую и лечебную тактику необходимо обязательно детально обсудить с пациенткой и членами ее семьи.

Литература

1. Pentheroudakis G. Pavlidis Cancer and pregnancy: Poemamagna, not anymore // European journal of cancer. – 2006. – Vol. 42. – issue 2. – P. 126-140.
2. Koren G., Lishner M., Santiago S. (2005) The Motherisk Guide to Cancer in Pregnancy and Lactation (Second edition). Toronto, Canada. Motherisk program.
3. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Ferlay J., Heanue M., Boyle P., Storm H. Cancer incidence in Five Continents // IARC. Scientific Publication. – Lyon. – 2007. – Vol. IX. – № 160. – 897 p.
4. Girard R.M., Lamarche J., Baillot R. Carcinoma of the colon associated with pregnancy: report of a case. Dis Colon Rectum. 1981; 24: 473-475.
5.Bernstein M.A., Madoff R.D., Caushaj P.F. Colon and rectal cancer in pregnancy // Diseases of the Colon & Rectum. – 1993. – Vol. 36. – P. 172-178.
6. Вишневская Е.Е. Рак и беременность. – Минск: Вышэйшая школа, 2000. – 319 с.
7. Cappell M.S. Gastrointestinal endoscopy in high risk patients. Dig Dis.1996: 14; 228-244.
8. Melmed A.D. Anesthesia principles and techniques in pregnancy. In: Cherr S.T., Merkatz I.R., eds. Complications of Pregnancy: Medical, Surgical, Gynecologic, Psychosocial, and Perinatal. 4th ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1991.
9. Slattery M.L., Samowitz W.S., Holden J.A. Estrogen and progesterone receptors in colon tumors. Am J ClinPathol. 2000: 113; 364-368.
10. Fletcher R.H. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med. 1986: 104; 66-73.4
11. Brent R.L. Radiation teratogenesis. Teratology. 1980: 21; 281-298.
12. Brent R.L. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncol. 1989: 16; 347-368.
13. Lees W.R. Ultrasound of liver and spleen. In: Sutton D., Isherwood I., Forbes W. et al., eds. A Textbook of Radiology and Imaging. 5th ed. Edinburgh, NY: Churchill Livingstone; 1993.
14. Nies C., Leppek R., Sitter H. et al. Prospective evaluation of different diagnostic techniques for the detection of liver metastases at time of primary resection of colorectal carcinoma. Eur J Surg. 1996: 162; 811-816.
15. Добродеев А.Ю. Беременность и рак желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 37-39.
16. Chan Y.M., Ngai S.W., Lao T.T. Colon cancer in pregnancy: a case report // The Journal of Reproductive Medicine. – 1999 – Vol. 44. – P. 733-736.
17. Walsh C., Fazio V.W. Cancer of the colon, rectum, and anus during pregnancy: the surgeon's perspective. GastroenterolClin North Am. 1998: 27; 257-267.
18. Knoepp L.F. Jr, Ray J.E., Overby I. Ovarian metastases from colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 1973: 16; 305-311.
19. Mason M.H. 3rd, Kovalcik P.J. Ovarian metastases from colon carcinoma. J SurgOncol. 1981: 17; 33-38.
20. Pitluk H., Poticha S.M. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. Surg Gynecol Obstet. 1983: 157; 335-337.
21. Recalde M., Holyoke E.D., Elias E.G. Carcinoma of the colon, rectum and anal canal in young patients. Surg Gynecol Obstet. 1974: 139; 909-913. Clinics of North America. – 1998. – Vol. 27. – P. 257-267.
22. Nesbitt J.C., Moise K.J., Sawyers J.L. Colorectal carcinoma in pregnancy. Arch Surg. 1985; 120: 636-640.
23. Cappell M.S. Colon cancer during pregnancy // Gastroenterology Clinics of North America. – 2003. – Vol. 32. – P. 341-385.
24. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // The Lancet Oncology. – 2004. – Vol. 5. – P. 283-291.
25. Janne P.A., Rodriguez-Thompson D., Metcalf D.R. et al. Chemotherapy for a patient with advanced non small cell lung cancer during pregnancy: a case report and review of chemotherapy treatment during pregnancy // Oncology. – 2001. Vol. 61(3). – P. 175-183.
26. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction // The Lancet Oncology. – 2005. – Vol. 6. – Iss.5 – P. 328-333.
27. Weisz B., Meirow D., Schiff E. et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy // Expert Review of Anticancer Therapy. – 2004. – Vol. 4. – P. 889-902.
28. Chan Y.M., Ngai S.W., Lao T.T. Colon cancer in pregnancy: a case report. J Reprod Med. 1999: 44; 733-736.

Проблема женских сексуальных дисфункций при новообразованиях матки

Сексуальные дисфункции – характерное явление у женщин с новообразованиями матки. Дисфункции могут быть вызваны болезненными ощущениями, связанными с развитием опухоли и увеличением ее объема, либо гормональными нарушениями, которые одновременно провоцируют развитие новообразования и нарушение сексуальной функции, а также могут быть спровоцированы самим хирургическим вмешательством. Пример тому – развитие сексуальных дисфункций у женщин с лейомиомой матки. Эту проблему на заседании «Актуальные вопросы сексологии и андрологии», проходившем в рамках Конгресса ассоциации урологов Украины, рассмотрел старший научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии Института урологии НАМН Украины, доктор медицинских наук Сергей Николаевич Мельников.

С.Н. Мельников

– Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сексуальное здоровье для каждого человека независимо от возраста является состоянием благополучия в проявлениях своей сексуальности, предотвращения нежелательной беременности, профилактики заболеваний, передающихся половым путем, СПИДа и свободы от насилия в половых отношениях. Нозологическая единица «женские сексуальные дисфункции» принята ВОЗ в 1999 г. и объединяет в себе нарушение сексуального желания, возбуждения и достижения оргазма, диспареунию, вагинизм с обязательной оценкой сексуальной функции в гинекологической практике. Оценка сексуального здоровья женщин разных возрастных групп требует методологического усовершенствования.

Среди 2461 женщины, обследованных на базе Института урологии НАМН Украины, у 973 (46,1%) выявлены сексуальные дисфункции. Среди женщин с сексуальными дисфункциями у 613 (63,0%) выявлены гинекологические заболевания, в том числе хронические воспалительные заболевания гениталий (41,4%), эндометриоз (1,7%), лейомиома матки (3,8%). Более чем у половины женщин (53,4%) наличие сексуальной дисфункции сопровождалось снижением самооценки и более чем у четверти (26,7%) – ощущением подавленности.

Также было проведено отдельное исследование с целью выявления связи между сексуальной дисфункцией и лейомиомой матки. Известно, что частота развития этого заболевания составляет 15-17% в структуре гинекологической патологии, 20-25% – среди женщин репродуктивного возраста. Хирургическое лечение проводится у 75% женщин с лейомиомой матки.

В исследовании, проведенном при участии докладчика, приняли участие 68 женщин (35-49 лет) с лейомиомой матки и сохраненной менструальной функцией, которым было показано хирургическое лечение. Сексуальное здоровье женщин оценивалось с помощью: анкетирования, заполнения карты эрогенных зон семейной парой, определения концентрации половых стероидов в крови, допплерографии сосудов гениталий, pH-метрии слизистой оболочки влагалища. При анкетировании учитывались разные показатели, отражающие оценку женщиной количественных и качественных показателей сексуальной жизни, включая частоту половых контактов, уровень психоэмоциональной удовлетворенности, частоту достижения оргазма (анкетирование по N. McCay et al., 1999).

Само по себе хирургическое лечение новообразований может рассматриваться как компонент сексуальной реабилитации – это доказано в случае с лейомиомой матки. Отмечено, что частота сексуальных расстройств через 6 мес после операции снижалась с 65,6 до 34,4% у женщин, перенесших консервативную миомэктомию, и с 77,8 до 47,2% в подгруппе женщин, перенесших надвлагалищную ампутацию матки.

Допплерографическое исследование сосудов гениталий у женщин с лейомиомой матки до и после операции продемонстрировало выраженное снижение кровотока, которое рассматривается в качестве одного из важных факторов сексуальной дисфункции. Так, через 14 дней послеоперационного периода максимальная систолическая скорость уменьшилась в 1,75 раза, объемная скорость кровотока – в 1,5 раза, индекс резистентности увеличился в 1,2 раза, индекс пульсативности уменьшился в 1,2 раза. Следует отметить, что эти данные актуальны при рассмотрении любых случаев хирургического лечения по поводу опухолей матки. Нормализация показателей допплерографического исследования в цитируемом исследовании отмечалась через 2 мес после операции.

Сегодня тесная взаимосвязь гинекологических опухолей и сексуальной дисфункции не вызывает сомнения – представленные выше результаты исследования являются наглядным тому подтверждением. В целом установлено, что у пациенток с гинекологической патологией сексуальные дисфункции встречаются в 2,4 раза чаще, чем у здоровых женщин.

Таким образом, внезапные нарушения сексуальной функции, появление болезненных ощущений являются основанием для тщательного обследования женщин в контексте онкологической настороженности. В послеоперационном периоде пациенткам может быть рекомендована реабилитационная терапия, направленная на профилактику сексуальных расстройств.

Подготовила ***Катерина Котенко***

Память о нем остается во многих сердцах...

29 июля на 87-м году ушел из жизни замечательный врач, добрейший человек, стоящий у истоков школы урологии и трансплантологии Донбасса, создатель кафедры урологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (ДонНМУ), лауреат Государственной премии Украины, член Всемирной и Европейской ассоциации урологов – Петр Степанович Серняк.

Высокий профессионализм Петра Степановича, его огромный опыт врачебной и руководящей работы в сочетании с добросердечностью, внимательностью и тонким чувством юмора стали основой его авторитета среди сотрудников ДонНМУ. Для многих поколений дончан он был олицетворением высокого врачебного долга и настоящего профессионализма. В первую очередь, благодаря его настойчивости и энтузиазму в Донбассе была создана урологическая школа, ученики которой по сей день с гордостью могут сказать, что свои знания и умения они получили в стенах ДонНМУ под руководством Петра Степановича.

Писать о нем в прошедшем времени не просто сложно, а очень тяжело. Ведь еще в июле читатели тематических номеров «Онкология» и «Урология» могли ознакомиться с мыслями этого человека, обладающего неуемной страстью к работе, у которого было еще так много планов... Он очень хотел написать новую книгу о значимых в развитии вехах урологии в мировом разрезе, где не последнее место занимала бы медицина Украины. Сегодня в память о Петре Степановиче на газетной полосе о нем расскажут его самые родные люди – дети, внук.

Юрий Петрович Серняк, профессор, директор урологического центра Александровской клинической больницы (г. Киев)

– Прошло два месяца с момента его смерти, я каждый день о нем вспоминаю. Мне его очень не хватает. Не потому, что мне нужна его помощь или совет. Нет. Я уже давно самостоятелен. Мне не хватает его голоса, взгляда, и от одного осознания, что отца больше нет рядом, становится плохо. Он передал мне максимум своего опыта, знаний и навыков, старался быть требовательным и в то же время оградить от любых невзгод. В этом ему что-то удалось, а что-то нет. Когда я был маленьким, отца видел только в домашней обстановке и во время совместного семейного отдыха. Мне всегда очень нравилось находиться рядом с ним, просто смотреть на него. Он тоже старался придумывать какие-то совместные занятия, но свободного времени тогда было очень мало, отец буквально жил на работе. Может, поэтому мои детские воспоминания о нем фрагментарны и отрывочны: вот я сижу в углу кабинета и смотрю на работающего за столом отца, а вот мы вместе с ним и сестрой Олей раскладываем на полу стопками по годам журнал «Вестник хирургии имени И.И. Грекова». А вот уже лет через пять мы вместе с ним играем в шахматы, и он, стараясь мобилизовать меня, говорит: «Имей в виду, я очень сильно играю». Я уже не помню все детали, но знаю точно – то незначительное время, которое отец проводил со мной в детстве, он проводил с большим удовольствием.

Потом, когда я стал студентом и начал посещать клинику урологии, за операционным столом я увидел в отце абсолютного лидера большого коллектива врачей, блестящего хирурга, ответственного и решительного руководителя. Очень долго, может быть лет двадцать пять или более того, он оставался для меня надежнейшим, решающим практически все мои (и не только мои) проблемы человеком, непререкаемым авторитетом и в урологии, и во многих сферах человеческих отношений. Только благодаря его трудолюбию, упорству, уму, всепоглощающей любви к своему делу, я всю жизнь был горд тем, что ношу фамилию Серняк.

Однако в конце карьеры у папы возникли проблемы на работе. Его лишили должности заведующего кафедрой урологии, а ведь он ее основал и сделал знаменитой на всю страну. Переживал отец жутко не только поэтому, но и по той причине, что видел развал созданной им урологической службы, профессиональную и личностную деградацию многих своих учеников. Он стал менее востребован в профессиональном плане, стало меньше пациентов. Его переживания были понятны мне, со своей стороны я всячески старался его поддержать, отвлекать, переключать на что-либо иное, неоднократно приглашал его оперировать ко мне в клинику. Он с радостью соглашался и всегда справлялся блестяще. И опять я гордился им и видел, как многие мне завидовали.

Больше года тому назад у всех нас случилось огромное горе: мы навсегда потеряли наш привычный мир, дом, любимый город, окружение, стали переселенцами. Отец с этим категорически не хотел мириться, ведь он по-прежнему работал в донецкой клинике. Стресс, наверное, стал причиной смертельной болезни. Человек, который сам создал для себя и других очень многое, умер в чужом городе. Можно сказать – он стал еще одной жертвой этой войны...

Ольга Петровна Фролова, врач-гастроэнтеролог, рефлексотерапевт

– У всех, наверное, папа ассоциируется с ощущением защищенности. Я всегда знала, что у меня есть опора, стена, скала – мой отец. Чувство уверенности в нем, по-моему, сопровождало меня с самого рождения. На него могли положиться и искать помощи не только близкие, но и совершенно незнакомые люди. Сейчас твердо могу сказать – он ни разу никого не подвел, даже когда, казалось, помочь невозможно, но для него этого слова просто не существовало, он всегда шел до конца, несмотря ни на что. Для отца всегда значимы были словосочетания: надо делать, надо учиться, надо работать – и тогда обязательно все получится. Я часто задавалась вопросом: «Сколько можно работать в таком ритме?» Сейчас понимаю – он по-другому просто не мог, тогда бы он не был Петром Степановичем Серняком. Своих детей и внуков он научил, на мой взгляд, главному в жизни – не бояться работать, идти смело к своей цели, не теряя при этом достоинства. И за это я ему безмерно благодарна.

Он прожил очень интересную, но, безусловно, трудную жизнь, с препятствиями, крутыми поворотами, которые, как многим казалось, он очень легко преодолевал. Для него было огромным счастьем заниматься любимым делом и просто жить в кругу семьи. Папа навсегда останется в образе доброго, светлого и одновременно по-детски любознательного человека. До последних дней он хотел быть в курсе всех событий, ему непременно нужно было все знать, видеть, трогать, ощущать. На свой последний день рождения, за 8 дней до смерти, он заказал в подарок айфон. На мой вопрос: «Папа, а ты разберешься?» ответ последовал мгновенно: «Конечно, это так просто!». Я благодарна судьбе и Богу, что у меня был такой замечательный отец. А ощущение защищенности у меня никуда не ушло. Папа, я тебя по-прежнему очень люблю!

Александр Сергеевич Фролов, врач-уролог Александровской клинической больницы г. Киева

– «Не позволяй душе лениться! Чтоб в ступе воду не толочь, душа обязана трудиться и день и ночь...»

Эти строки Петр Степанович Серняк выбрал для эпилога своей книги, и они как нельзя лучше характеризуют его жизненную позицию. Когда речь идет о дедушке, в первую очередь необходимо сказать об его отношении к делу всей его жизни, работе, хобби, увлечению, страсти – урологии. Безумное счастье для любого человека – быть настолько влюбленным в то, что ты делаешь. Мне казалось, что он никогда не устает от этого, я удивлялся, как можно весь день провести в операционной, на пятиминутке, обходах, а приехав домой, в первую очередь садиться за написание статьи либо книги. Петр Степанович всегда был в курсе всей научной жизни университета, страны; он знал, где и когда пройдет научная конференция, какова ее тема, сразу же говорил, чтоб все подавали тезисы, чтобы все участвовали. Помогал приготовить статьи, корректировал, советовал – что исправить, изменить. Я бы назвал его участливым, хотя, может быть, кто-то считал это навязчивым. Быть врачом для него значило намного больше, чем просто лечить людей. Это было образом жизни, мышления, личной философией. Вот, например, он говорил, что настоящий врач никогда не может себе позволить прийти на работу с небрежным внешним видом: «врач всегда обязан быть гладко выбрит, вещи должны быть выглажены, он всегда должен выглядеть опрятно». Он оставался доктором даже за стенами больницы, где бы ни находился: на рынке, на концерте, на прогулке, и при любой возможности помогал людям, если не делом, то советом. Полный энергии, идей, планов – он всегда был таким, таким и остался в моей памяти.

«Любовь и науку на потом не откладывай»...

Часто я слышал эту фразу. Она полностью отражает его жизненные приоритеты. Семья для него была на одной ступеньке с работой, он просто обожал, когда дети, внуки собирались вместе, когда в доме стоял гул от их голосов. Бывало, зайдет в комнату и говорит: «О, как вы красиво сидите!» и всех по очереди расспрашивал о том, что происходит в нашей жизни. На любой праздник непременно нужно было приехать к дедушке и бабушке. Он был, пожалуй, тем самым стержнем, вокруг которого собиралась вся семья. Непременно рассказывал истории из своего детства, как проходили в его семье праздники, когда он был маленький. Порой казалось, что я уже знаю все эти истории наизусть и могу предугадать, какое слово будет следующим, а сейчас этого так не хватает... Он всегда хотел сделать что-то хорошее, нужное для каждого из членов нашей большой семьи. И неважно, в чем это проявлялось:

На конференции

в привезенном из командировки сувенире или помощи по работе, но непременно знак внимания доставался всем без исключения. Даже учитывая солидный возраст и разные мировоззрения, я всегда мог прийти к нему и получить реальный, действенный совет. Он был счастлив в своей семье и делал счастливыми всех нас, всегда гордился нами, никогда не заставлял почувствовать, что ему стыдно за чей-то поступок. Он был горой, за которой ничего не страшно, давал уверенность в том, что все будет хорошо, чтобы не случалось...

«Не бывает стыдной работы, стыдно не работать» – еще одна его любимая фраза, которая говорит сама за себя. За любую работу он брался с азартом, удовольствием, увлечением. Это могли быть уборка снега, обрезка деревьев, уход за огородом, да что угодно, но все должно было быть сделано в срок и главное – качественно, с удовольствием. Безумно радовался, если мы что-то делали вместе, для нас это был свой личный вариант общения – благодаря этому, оставаясь вместе, мы могли болтать о чем угодно. Он был мне помощником во всем, иногда даже мог обидеться и ревновать, если я просил о помощи не его. Был ли он строгим? Нет, я бы назвал это требовательностью, но в первую очередь к себе, а во вторую – к другим. Дедушка безумно интересовался всем новым, ему нужно было знать и уметь абсолютно все. Он овладел работой на компьютере, принтере, освоил современные мобильные телефоны – и это в его-то возрасте. Мне кажется, для него не было понятия «это сложно», он просто брал, делал – и все получалось. Безумный интерес к новому всегда стимулировал к открытиям и достижениям...

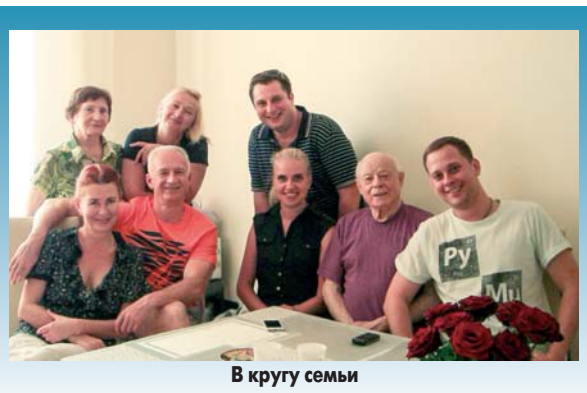
Он – человек, который сделал себя сам, ну а еще – всех нас. Я благодарен ему за то, что всегда мог им гордиться, и поверьте, это неописуемое чувство – быть его внуком...

Ушел из жизни человек, с которым я лично общалась всего лишь год, но с теплом вспоминаю моменты наших встреч. Познакомились мы с Петром Степановичем в стенах морфологического корпуса ДонНМУ в марте уже военного 2014 года, меня сразу же удивило его чувство такта. Каждая наша встреча непременно проходила за чашкой чая с медом и веточкой калины. Он много рассказывал о своей жизни, которая все теснее переплеталась с историей ДонНМУ.

«Родился я на Лемковщине в многодетной крестьянской семье. В нашей сельской общине дружно жили поляки, немцы, русины, гуцулы, лемки, бойки. Наверное, именно то доброе время воспитало во мне человечность, ведь до 12 лет ни русского, ни украинского языков я не знал, а говорил по-немецки, по-польски. Потом была учеба в тогдашнем Львовском медицинском институте. При распределении на работу мне предложили: «Поедешь поднимать Донбасс?», я утвердительно ответил, вот с тех пор и живу здесь. Сначала работал в медицинской части Макеевского металлургического завода, ординатором, затем заведующим хирургическим отделением Донецкой областной клинической больницы. В 1962 г. защитил кандидатскую, а в 1970 г. – докторскую диссертации. Через год первым в Донецком мединституте организовал работу кафедры урологии и неврологии, которую и возглавлял почти тридцать лет подряд. На этой кафедре внедрялись современные методы лечения больных, использовались самые прогрессивные технологии и оборудование. Еще в 1963 году с моим участием в клинике факультетской хирургии № 1 Донецкого медицинского института, которой руководил профессор К.Т. Овнатанян, был проведен первый гемодиализ в Донбассе, а впоследствии – сформировано отделение «Искусственная почка» для лечения больных острой почечной недостаточностью». С тех пор еще много инноваций было внедрено, принесло свои плоды, а успехи и достижения клиники получили известность за пределами Украины.

Подготовила ***Елена Щуцкая***

С академиком Н.М. Амосовым на 8-м съезде хирургов Украины



В кругу семьи

Петр Степанович всегда был устремлен в будущее, мечтал развивать урологию как технически, так и технологически. Был уверен в том, что донецкая школа должна занимать достойное место в Украине и в мире – ведь медицина не имеет границ. Он жил и работал на предельной скорости, несмотря на болезнь ни разу не пропустил наших редакционных встреч и не позволил себе не ответить на телефонный звонок. Петр Степанович быстро думал, искрометно шутил, был предельно и обезоруживающе искренен. Его жизненная энергия била через край и питала многих – родных, друзей, коллег, пациентов и даже случайно соприкасавшихся с ним людей. Уверена – многие, читая эти строки, с трудом представляют украинскую урологию без фамилии Серняк.

Редакция выражает искренние соболезнования родным и близким Петра Степановича, а также всем, кто его знал и любил.

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 ООО «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 для вас наше издание эффективным для повышения врачебной квалификации? .....

.....

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Архів з 2003 року

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5
МФО банку: 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер: Бухгалтер: Касир:

Товідомлення

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5
МФО банку: 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер: Касир:

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 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 – 250,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Наші реквізити:
р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код 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

В.І. Лучків, головний хірург департаменту охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації;
В.П. Перепелиця, головний хірург УОЗ м. Житомира, завідувач хірургічного відділення № 1 КУ «Центральна міська лікарня № 1» м. Житомира;
В.С. Хоменко, лікар-хірург хірургічного відділення № 1 КУ ЦМЛ № 1 м. Житомира; **А.В. Сироткін,** лікар-хірург хірургічного відділення № 1 КУ ЦМЛ № 1 м. Житомира; **Л.В. Хоменко,** лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КУ ЦМЛ № 1 м. Житомира

Аденокарцинома апендикса:
огляд літератури та клінічне спостереження

В.І. Лучків

В.П. Перепелиця

В.С. Хоменко

Злоякісні новоутворення апендикса – надзвичайно рідкісна патологія, яку здебільшого виявляють після проведення стандартної апендектомії, що зумовлено проксимальною локалізацією пухлини, яка призводить до обтурації просвіту апендикса та розвитку гострого запалення в останньому (М.Г. Сидоренко). Уперше рак апендикса описав A. Berger в 1882 р. У 36-42% випадків спостерігається перфорація пухлини [1]. Загальна частка серед усіх злоякісних новоутворень становить менше 1%. На первинні злоякісні пухлини апендикса припадає 0,5-1% у структурі апендектомій [2, 4]. Згідно з базою даних SEER частка апендикулярних неоплазій становить близько 0,4% у структурі новоутворень шлунково-кишкового тракту. За даними R. Cortina, у світовій літературі (1995) описано близько 450 випадків первинного раку апендикса. Під час вивчення 71 тис. макропрепаратів видалених апендиксів Collin у 4,6% виявив доброякісні пухлини та у 1,3% – злоякісні.

Незважаючи на незначну поширеність первинного апендикулярного раку, його гістологічна структура досить різноманітна. У цілому виділяють чотири основні типи злоякісних пухлин апендикса: карциноїд (66% випадків), муцинозна цистаденокарцинома, аденокарцинома, аденокарциноїд [3]. На частку аденокарциноми апендиксу припадає лише 0,08% випадків раку [6]. Виділяють три її підтипи: муцинозну (55%), ободового типу (34%) та аденокарциноїд (11%). При гістологічному вивченні аденокарциноми апендикса кількість ослизнених і неослизнених типів однакова. Причому, за даними Park і співавт., кращий прогноз мають саме муцинозні (ослизнені) варіанти, проте останні найбільш часто призводять до перфорації пухлини з розвитком псевдоміксоми очеревини. Описано випадки скірозного та плоскоклітинного раку апендикса. Більшість випадків первинного раку апендикса припадає на вік 51-65 років [6, 7]. Наймолодшому пацієнту, у якого діагностовано рак апендикса, було 14 років (Thomas). У статевому співвідношенні не існує відмінностей, за винятком карциноїду, який переважає у жінок (3:1) [2].

Регіонарними для проксимальних 2/3 апендикса є лімфатичні вузли, розміщені біля основи відростка та за ходом правої половини ободової кишки. У разі ураження дистальної третини можливе метастазування в лімфовузли брижі відростка. Віддалені метастази виникають у печінці, надниркових залозах, великому сальнику, яєчниках.

Специфічні клінічні прояви відсутні, хворі підлягають оперативному втручанню з приводу симптоматики гострого апендициту, в окремих випадках вдається пропальпувати пухлину в правій здухвинній ділянці. Часто під маскою раку яєчників перебігає первинний рак апендикса, що зумовлено здатністю пухлини до формування гематогенних, лімфогенних та імплантаційних метастазів. У дослідженні, проведеному Nitecki і співавт., у жодного з 96 хворих із діагностованою апендикулярною аденокарциномою діагноз не був установлений доопераційно.

Правобічна геміколонектомія є оптимальним хірургічним втручанням при всіх підтипах аденокарцином. За даними Nitecki, 5-річне виживання в групі хворих із проведеною правобічною геміколонектомією становило 73% порівняно з 44% у групі хворих, яким робили тільки апендектомію. Хоча, на думку деяких авторів, стандартна апендектомія може вважатись операцією вибору, а проведення правобічної геміколонектомії показане у випадках неможливості клітинної диференціації, підвищеної мітотичної активності, залучення основи відростка до пухлинного процесу, метастазування в брижові лімфатичні вузли апендикса, а також якщо розмір пухлини більший за 2 см [5].

Наводимо власне клінічне спостереження.

Клінічний випадок

Хвора Ф., 1950 р.н., звернулася в приймальне відділення КУ ЦМЛ № 1 м. Житомира зі скаргами на локалізований біль у правій здухвинній ділянці. Зі слів хворої, біль виник протягом останніх 2 діб і весь цей час локалізувався в правій здухвинній ділянці з тенденцією до прогресування. Амбулаторно хвора самостійно приймала спазмолітичні препарати й анальгетики, що майже не впливали на симптоми захворювання. Контакт з інфекційними хворими протягом останніх декількох тижнів заперечує. В анамнезі – екстирпація матки з придатками в 2010 році. Об'єктивно: загальний стан хворої ближчий до задовільного. Хвора нормостенічної тілобудови, у свідомості, адекватно орієнтується в часі та просторі. Шкіра, видимі слизові звичайного кольору, язик вологий, обкладений білим нальотом по краях. Температура тіла – 37,1°С. Тони серця ритмічні, артеріальний тиск – 140/90 мм рт. ст., пульс – 82/хв, задовільного наповнення та напруження. У легенях – везикулярне дихання. Частота дихальних рухів – 18/хв. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Під час пальпації живота відзначається виражена болючість у правій здухвинній і правій латеральній ділянці. Печінкова тупість збережена. Кишечник не здутий, перистальтика задовільна. Симптоми подразнення очеревини позитивні локально в правій здухвинній ділянці. Симптом Пастернацького негативний з обох боків, сечовипускання не порушене. Периферичні набряки відсутні. Позитивні симптоми Сітковського, Ровзінга, Бартом'є-Міхельсона.

Лабораторні показники на момент госпіталізації. Загальний аналіз крові: Hb – 136 г/л, еритроцити – $3{,}8\times10^{12}$/л, КП – 0,9, лейкоцити – $11{,}0\times10^{9}$/л, паличкоядерні лейкоцити – 12%, сегментоядерні – 58%, лімфоцити – 27%, моноцити – 3%. Загальний аналіз сечі: світло-жовта, прозора, реакція кисла, еритроцити – 0-1 в полі зору, лейкоцити – 2-3 в полі зору, питома вага – 1018 г/л, білок – 0,033 г/л. Глюкоза крові – 5,3 ммоль/л.

Враховуючи виявлену клінічну симптоматику, хворій рекомендовано термінове проведення лапароскопічної апендектомії. Після передопераційної антибіотикопрофілактики хвору направлено в операційну залу.

Знеболення – багатокомпонентний внутрішньовенний наркоз із міорелаксацією та штучною вентиляцією легень. Здійснено обробку операційного поля розчинами антисептиків. По серединній лінії живота параумбілікально нижче пупка розсічено шкіру до 1,5 см, у черевну порожнину введено голку Вереша та інсуфльовано CO_2. Після формування пневмоперитонеуму в черевну порожнину введено троакар № 10, по останньому лапароскоп. У правій і лівій здухвинних ділянках встановлено порти № 10 та № 5 відповідно. Під час ревізії органів черевної порожнини в малому тазу до 100 мл серозного ексудату, петлі тонкого кишечника рожеві, активно перистальтують, печінка, жовчний міхур без особливостей. При подальшій ревізії знайдено дещо гіперемований купол сліпої кишки, основа апендикса розміщується ретроцекально. Здійснено медіальну тракцію купола сліпої кишки, верифіковано ретроцекальне розміщення відростка до 10 см із вираженою булавовидно потовщеною голівкою і тілом та інтактною основою. Апендикс вкритий фібрином, що легко знімається, виражена дилатація капілярного русла на поверхні відростка (рис. 1). Брижа відростка коротка, виражено інфільтрована, рихла, що обмежує маніпуляції з апендиксом. Брижа фенестрована біля основи, відросток перев'язаний двічі лігатурою «Етібонд 0». Брижа біля кореня парціально коагульована та відсічена, відросток відсічено, поміщено в латексний контейнер і видалено через розширений порт у правій здухвинній ділянці. Малий таз сановано, дреновано ПВХ-дренажем. Шви на шкіру. Асептична пов'язка. Крововтрата 20 мл. Макропрепарат (рис. 2, 3) відправлено на патогістологічне дослідження (ПГД).

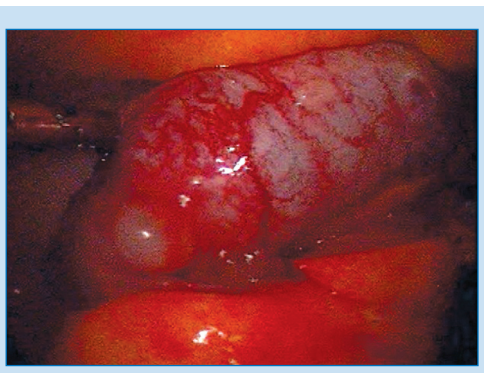


Рис. 1. Інтраопераційний вигляд неоплазії апендикса

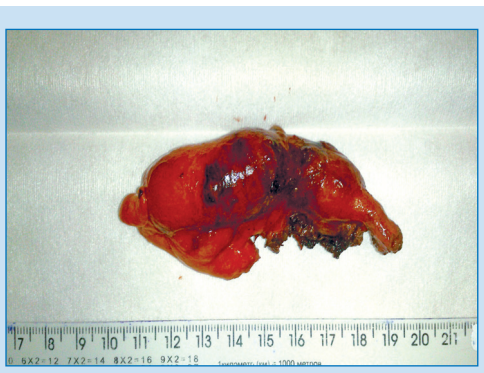


Рис. 2. Відросток із брижею розміром 7,5×2×2 см. На розрізі стінка до 0,8 см

Рис. 3. Відросток із брижею розміром 7,5×2×2 см. На розрізі стінка до 0,8 см, у просвіті слиз

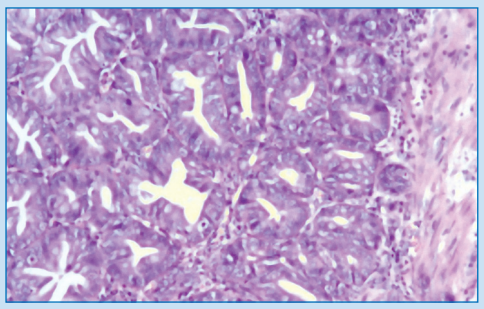


Рис. 4. Високодиференційована темноклітинна аденокарцинома апендикса

Ураховуючи виявлену лапароскопічну картину, встановлено післяопераційний діагноз: «Злоякісне новоутворення апендикса?».

Призначено антибактеріальну терапію, анальгетики. Післяопераційний період минув без ускладнень. Дренаж із черевної порожнини забрано на 2-гу добу. На 3-тю добу після оперативного лікування отримано результати ПГД (рис. 4): «Високодиференційована темноклітинна аденокарцинома апендикса, обмежена слизовою оболонкою. Краї резекції чисті. Ураховуючи результати ПГД, хворій рекомендовано оперативне лікування в об'ємі правобічної геміколонектомії. Від оперативного лікування хвора утрималася, взята на диспансерний нагляд. Виписана зі стаціонару на 3-тю добу».

Висновки

Незважаючи на те що гострий апендицит посідає перше місце у структурі ургентної хірургії, рак апендикса – досить рідкісна патологія.

Симптоматика гострого апендициту є передумовою проведення апендектомії, за якої виявляється неоплазія.

Проведення правобічної геміколонектомії є найбільш раціональним оперативним втручанням, оскільки відповідає онкологічним принципам і забезпечує максимальні показники 5-річного виживання.

Література

1. Комов Д.В., Колесова О.В., Иванова Е.А. Рак червеобразного отростка (особенности клинического течения, диагностики и лечения) // Современная онкология. – 2006. – № 2. – С. 17-22.
2. Connor S.J., Hanna G.B., Frizelle F.A. Appendiceal Tumors: Retrospective Clinicopathologic Analysis of Appendiceal Tumors from 7,970 Appendectomies // Diseases of the Colon & Rectum. – 1998. – № 1. – P. 75-80.
3. Englehardt Richard K., Durrani Noreen K., Mittal Vijay K. Management and Outcomes in Primary Tumors of the Appendix // Journal of Cancer Therapy. – 2010. – № 1. – P. 174-180.
4. McCusker M.E. et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998 // Cancer. – 2002. – № 12. – P. 3307-3312.
5. Pahlavan P.S., Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix // World Journal of Surgical Oncology. – 2005. – Vol. 3, article 36.
6. Ruoff Carl et al. Cancers of the Appendix: Review of the Literatures // ISRN Oncology. – 2011. – 6 pages.
7. Gupta Amn, Bhardwaj Subhash, Suri Jyotsna. Primary Adenocarcinoma of Appendix Presenting as Omental Metastasis // JK SCIENCE. – 2001. – № 3. – P. 135-137.

Авастин®
Бевацизумаб

Лечение метастатического колоректального рака, рака грудной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, распространенного рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины[1]

Бондронат®
Ибандроновая кислота

Профилактика скелетных нарушений при метастатическом поражении костной ткани и раке молочной железы[2,3]
Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях[3]

Герцептин®
Трастузумаб

Лечение ранних стадий и метастатического рака грудной железы с гиперэкспрессией HER2, распространенного рака желудка или гастроэзофагеального соединения с гиперэкспрессией HER2[4]

Зелбораф®
Вемурафениб

Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600[5]

Кадсила®
Трастузумаб эмтансин

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

Кселода®
Капецитабин

Лечение рака грудной железы, колоректального рака, рака пищевода и желудка[7]

Мабтера®
Ритуксимаб

Лечение неходжкинских лимфом (фолликулярной лимфомы III-IV стадии, CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы), лечение хронического лимфолейкоза[8]

Перьета®
Пертузумаб

Применение в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-положительным метастатическим раком грудной железы, которые раньше не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания[9]

Рекормон® 30 000
Эпоэтин бета

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

Тарцева®
Эрлотиниб

Лечение местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (с EGFR-активирующими мутациями для терапии 1-й линии), а также метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином[11]

Рош в онкологии:
персонализированный подход к лечению

Персонализированная медицина*:

- **Терапия направленного действия**
- **Определенная группа пациентов**
- **Правильное время**

1. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. рег. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)
2. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат® (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2012, серт. о гос. рег. № UA/5557/02/01)
3. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат® (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/01/01)
4. Инструкция для медицинского применения препарата Герцептин® (приказ МЗ Украины № 363 от 07.05.2013 г., РС № UA 13007/01/01, № UA/13007/01/02 от 07.05.2013 г.)
5. Инструкция для медицинского применения препарата Зелбораф® (приказ МЗ Украины № 254 от 29.03.2013, серт. о гос. рег. № UA/12699/01/01)
6. Инструкция для медицинского применения препарата Кадсила® (приказ МЗ Украины № 545 от 07.08.2014 г., серт. о гос. рег. № UA/13770/01/01, № UA/13770/01/02 от 07.08.2014 г.)
7. Инструкция для медицинского применения препарата Кселода® (приказ МЗ Украины № 490 от 09.08.2011г., серт. о гос. рег. №№ UA/5142/01/01, UA/5142/01/02)
8. Инструкция для медицинского применения препарата Мабтера® (приказ МЗ Украины № 976 от 15.11.2013 г., серт. о гос. рег. № 400/11-300200000 от 15.11.2013 г.)
9. Инструкция для медицинского применения препарата Перьета® (приказ МЗ Украины № 55 от 20.01.2014 г., серт. о гос. рег. № UA/13062/01/01 от 20.01.2014 г.)
10. Инструкция для медицинского применения препарата Рекормон® 30 000 (приказ МЗ Украины № 570 от 06.09.2011 г.)
11. Инструкция для медицинского применения препарата Тарцева® (приказ МЗ Украины № 648 от 05.10.2011, серт. о гос. рег. № UA/5372/01/02, UA/5372/01/03);

*Sowa V. Present State and Advances in Presonalized Medicine – Importance of Development of Information Servise Systems to the Public / Science and Technology trends; 2006; № 18: 13-23

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

ООО «Рош Украина»
Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного,33
тел.: +38 (044) 354 30 40, факс : +38(044) 354 30 41
www.roche.ua

UA.ONCO.15.001