



№ 5 (41)
грудень 2015 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Подія



Харьковский областной клинический онкологический центр объединил ученых для обсуждения последних тенденций в онкологии

Читайте на сторінці 6

Академик НАН Украины

Василий Чехун



Новітні досягнення української онкологічної науки

Читайте на сторінці 9

Доктор медицинских наук, профессор

Валерий Чешук



Завершая 2015 год... Итоги

Читайте на сторінці 10

Доктор медицинских наук

Елена Колесник



Национальный институт рака в 2015 году

Читайте на сторінці 11

Доктор медицинских наук, профессор

Николай Великоцкий



Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Читайте на сторінці 54

Авастин®

Бевацизумаб

Лечение метастатического колоректального рака, рака грудной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, распространенного рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины¹

Бондронат®

Ибандроновая кислота

Профилактика скелетных нарушений при метастатическом поражении костной ткани и раке молочной железы^{2,3}

Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях³

Герцептин®

Трастузумаб

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

Зелбораф®

Вемурафениб

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

Кадсила®

Трастузумаб эмтансин

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

Кселода®

Капецитабин

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

Мабтера®

Ритуксимаб

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

Перьета®

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 заболевания⁹

Рекормон® 30 000

Эпоэтин бета

Лечение симптоматической анемии у пациентов с солидными опухолями и гематологическими миелоидными опухолями, которые получают химиотерапию¹⁰

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 гемцитабином¹¹

Roche

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. пер. № 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. пер. № UA/5557/02/01)
3. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат® (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. пер. № 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. пер. № UA/12699/01/01)
6. Инструкция для медицинского применения препарата Кадсила® (приказ МЗ Украины № 545 от 07.08.2014 г., серт. о гос. пер. № 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 09.08.2011 г., серт. о гос. пер. № 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. пер. № 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. пер. № 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. пер. № UA/5372/01/02, UA/5372/01/03);
*Sova V. Present State and Advances in Personalized Medicine – Importance of Development of Information Service 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

АРОМАЗИН

25 мг екземестан

TIME 2 SWITCH

ЧАС ДЛЯ ПЕРЕХОДУ*

- Статистично значуще покращення виживаності без ознак захворювання у порівнянні з тамоксифеном (P<.001)¹
- Статистично значуще покращення загальної виживаності у порівнянні з тамоксифеном (P<.04)¹
- Добре вивчений профіль безпеки при тривалому застосуванні¹



* Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном.

ЛІТЕРАТУРА: 1. Bliss J.M., Kilburn S.L., Coleman R.E. et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study. J Clin Oncol. 2012;30(7):709-717.

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

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування: Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природним чи індукованим постменопаузним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Не була продемонстрована ефективність у пацієнок з негативною пробою на естрогенові рецептори. Протипоказання: Аромазин протипоказаний пацієнткам з гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого іншого компонента препарату. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози: Аромазин рекомендується приймати по 25 мг щоденно, один раз на добу, бажано після їжі. У пацієнок, із раком молочної залози на ранніх стадіях, лікування за допомогою Аромазину необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії Аромaziном після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини. У пацієнок з поширеним раком молочної залози лікування Аромaziном слід продовжувати, поки прогресія пухлини очевидна. Пацієнткам із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати у дітей. Побічні реакції: Найчастішими небажаними явищами були: припливи, артралгія, стомлюваність, анорексія, безсоння, депресія, запаморочення, головний біль, збільшення потовиділення, зап'ястий тунельний синдром, нудота, біль у животі, блювання, закреп, диспепсія, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, висипання, алопеція, біль у суглобах і м'язах, остеопороз, переломи, периферичні набряки, набряки ніг, парестезія, кропив'янка, свербіж. Особливості застосування: До початку лікування інгібіторами ароматази потрібно проводити оцінку рівнів 25-гідрокси вітаміну D в організмі. У період ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страждають на остеопороз, або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування, за ними потрібно спостерігати, а при необхідності – розпочати терапію остеопорозу. Під час застосування препарату пацієнткам слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. У пацієнтів з ураженням нирок тяжкого ступеня та у пацієнтів з ураженням печінки середнього або тяжкого ступеня коригування дози не потрібне (більш детально – див. інструкцію). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Аромазин не повинен застосовуватися з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони мають негативну фармакологічну дію (більш детально – див. інструкцію). Фармакологічні властивості: Аромазин є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібний за своєю структурою до природної речовини андростендіон. Категорія відпуску: За рецептом. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C в недоступному для дітей місці. Реєстраційне посвідчення: №UA/4769/01/01 від 21.05.2015

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



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво
"Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.
WUKAR00215019

Роль экземестана в лечении рака грудной железы

Рак грудной железы (РГЖ) является самым злокачественным новообразованием у женщин. Ежегодно в США регистрируется 230 тыс. новых случаев и 40 тыс. летальных исходов, связанных с РГЖ. Соответствующие показатели в Европейском союзе составляют 360 тыс. и 91 тыс. В развитии и прогрессировании РГЖ у большинства пациенток принимают участие эстрогены. На этом основании ключевую роль в лечении РГЖ на протяжении более чем столетия играют различные гормональные вмешательства.

Главным источником эстрогенов у пременопаузальных женщин являются яичники, в то время как в постменопаузе циркулирующие эстрогены образуются преимущественно путем ароматизации надпочечниковых и яичниковых андрогенов андростендиона и тестостерона. За превращение андрогенов в эстрогены отвечает ароматаза – фермент семейства цитохрома P450 (CYP), локализующийся в печени, надпочечниках и жировой ткани.

Для лечения гормоночувствительного РГЖ были разработаны различные гормональные стратегии, применяющиеся в зависимости от менопаузального статуса пациентки: 1) блокада или понижающая регуляция эстрогеновых рецепторов (ER), достигаемые с помощью селективного модулятора ER тамоксифена или селективного антагониста ER фулвестранта; 2) ингибирование биосинтеза эстрадиола пути блокады продукции гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона) с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона у пременопаузальных женщин; 3) подавление периферической продукции эстрогенов с помощью ингибиторов ароматазы (ИА) у пациенток в постменопаузе.

ИА разделяют на две основные группы: стероидные и нестероидные. Кроме того, согласно хронологии разработки выделяют ИА первого, второго и третьего поколения.

ИА первого поколения, такие как аминоглутетимид, показали значимую эффективность в лечении метастатического РГЖ. Однако из-за неспецифичности действия эти препараты также снижают продукцию минералоглюкокортикоидов, с чем связана их выраженная токсичность. ИА второго поколения, к которым относят форместан и фадрозол, вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с аминоглутетимидом, но обладают ограниченной эффективностью. Третье поколение ИА включает более специфичные антагонисты ароматазы, такие как анастрозол, летрозол и экземестан. Первые два препарата являются обратимыми нестероидными ИА, тогда как экземестан представляет собой необратимый стероидный ИА.

Фармакология

Экземестан является аналогом андростендиона – природного субстрата ароматазы, и, ковалентно связываясь с биндинговым сайтом этого фермента, вызывают его необратимую инактивацию.

После перорального приема экземестан быстро всасывается, пиковая концентрация в плазме достигается через 2 ч. Через 4 ч после приема концентрация снижается до неопределяемых уровней, однако ингибирующая активность сохраняется на протяжении не менее 5 дней. Столь продолжительный период действия может быть связан с необратимым характером ингибирования ароматазы. Несмотря на то что метаболизм экземестана осуществляется в печени при участии изофермента CYP3A4, при одновременном назначении с ингибиторами основных изоферментов CYP фармакокинетика препарата не изменяется.

Экземестан и его метаболиты экскретируются с мочой и стулом; соответственно, при почечной или печеночной недостаточности метаболизм препарата замедляется. Тем не менее, учитывая данные по безопасности экземестана, коррекции дозы не требуется.

Максимальная супрессия эстрадиола наблюдается на 3-7 день лечения экземестаном, равновесное состояние достигается после 7 дней приема.

Клиническое применение

Метастатический РГЖ. В крупном многоцентровом международном исследовании EORTC оценивали эффективность и безопасность экземестана и тамоксифена, применяемых в 1 линии терапии метастатического РГЖ

(n=371). Оба препарата хорошо переносились и обеспечивали сопоставимую медиану общей выживаемости. Однако частота объективного ответа была значительно выше в группе экземестана по сравнению с таковой в группе тамоксифена (46 vs 31%; p=0,005). Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше при лечении экземестаном (9,9 мес) по сравнению с тамоксифеном (5,8 мес; p=0,028)

Адьювантная терапия. В исследовании IES 4742 постменопаузальных пациенток с РГЖ и ER-положительным или неизвестным рецепторным статусом после 2-3-летнего лечения тамоксифеном рандомизировали для продолжения приема тамоксифена или перевода на экземестан для завершения курса терапии длительностью 5 лет. В группе экземестана было отмечено снижение абсолютного риска смерти на 4,7% по сравнению с группой тамоксифена (относительный риск 0,68; p<0,001). Кроме того, у пациенток, перешедших на прием экземестана, наблюдалась значительно более низкая частота вторичной конечной точки – контралатерального РГЖ (9 vs 20 случаев; p=0,04). В последнем анализе данных, полученных в исследовании IES после 7,6 года наблюдения, показано сохранение преимущества в выживаемости без признаков заболевания в группе пациенток, перешедших на прием экземестана. При этом экземестан также обеспечивал достоверное улучшение общей выживаемости (ОР 0,86; p=0,04).

В исследовании TEAM пациенток в постменопаузе (средний возраст 64 года) с ER-положительным РГЖ рандомизировали для получения монотерапии экземестаном в течение 5 лет либо перевода на экземестан после 2,5-3 лет приема тамоксифена. Спустя 5 лет группы не различались по показателям выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости.

Профилактика РГЖ. Ранее химиопрофилактика РГЖ основывалась на применении селективных модуляторов рецепторов эстрогенов тамоксифена и ралоксифена, которые оказывают антиэстрогенное действие на грудную железу, а также выступают как агонисты или антагонисты эстрогеновых рецепторов в других органах. Однако предпочтение к лечению тамоксифеном или ралоксифеном, назначаемыми с целью снижения риска развития РГЖ, является низкой, частично вследствие того, что оба эти препарата ассоциируются с редкими, но в то же время тяжелыми побочными эффектами NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention.3 trial (NCIC CTG MAP.3) – международное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, проводившееся в Канаде, США, Испании и Франции. В целом 4560 женщин были рандомизированы для получения экземестана (n=2285) или плацебо (n=2275). После наблюдения в среднем в течение 35 мес (от 0 до 63,4 мес) было диагностировано 43 случая инвазивного РГЖ: 11 в группе экземестана и 32 в группе плацебо (частота в год 0,19% vs 0,55% соответственно; относительный риск 0,35; 95% ДИ 0,18-0,70). Неблагоприятные события (всех степеней тяжести) наблюдались у 88% из женщин группы экземестана и у 85% из группы плацебо (p=0,003) без статистической разницы в частоте скелетных переломов, сердечно-сосудистых событий, других злокачественных новообразований и летальных исходов, потенциально связанных с лечением.

Бесств и пествь

Здоровье кости. У женщин в постменопаузе ИА снижают циркулирующие уровни эстрогенов, что сопровождается ускоренной потерей костной массы, снижением минеральной плотности кости и повышением риска переломов. В то же время негативное влияние ИА на кости является обратимым и исчезает после завершения терапии.

В исследовании NSABP-B-33 было зарегистрировано 28 переломов в группе экземестана и 20 в группе плацебо (3,5% vs 2,6%; разница статистически незначима).

В исследовании NCIC CTG MAP.3 частота клинических переломов была одинаковой в обеих группах, как и доля женщин, которым в период проведения исследования были назначены бисфосфонаты (24,5% в группе экземестана и 24,1% в группе плацебо).

В экспериментальных исследованиях было установлено, что экземестан как стероидный ИА обладает частичной андрогенной активностью, и эта особенность препарата может отвечать за менее выраженную потерю кости по сравнению с нестероидными ИА.

Когнитивная функция. В исследовании ATAS у женщин, получавших анастрозол, наблюдались снижение скорости обработки информации и ухудшение вербальной памяти. В срезовом исследовании с участием постменопаузальных женщин с ранним РГЖ, получавших анастрозол или тамоксифен не менее 3 мес, показатели вербальной и зрительной обучаемости и памяти были значительно хуже в группе анастрозола. В то же время в исследовании TEAM после 1 года терапии статистически значимые различия по когнитивной функции между группой экземестана и контрольной группой отсутствовали.

Метаболизм липидов и сердечно-сосудистые события. Низкие циркулирующие уровни эстрогенов могут быть причиной повышения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижения холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), то есть вызывать атерогенную дислипидемию. Тем не менее в исследовании TEAM было продемонстрировано нейтральное влияние экземестана на липидемический профиль. В рандомизированном исследовании Lonning и соавт. (2005), в котором оценивалась 2-летняя адьювантная терапия экземестаном по сравнению с плацебо, выраженные метаболические эффекты также отсутствовали.

Относительно сердечно-сосудистых событий, в исследовании IES группы экземестана и тамоксифена не отличались по частоте инфаркта миокарда (p=0,06) и ишемической болезни сердца (p=0,17). В то же время в группе тамоксифена наблюдалось статистически значимое повышение частоты тромбоэмболических событий (p=0,004).

Гинекологические и менопаузальные симптомы. В исследовании TEAM последовательная терапия (тамоксифен 2-3 года, затем экземестан) ассоциировалась с более высокой частотой гинекологических симптомов (20 vs 11%), венозной тромбоэмболии (2 vs 1%) и нарушений со стороны эндометрия (4 vs <1%) по сравнению с 5-летней терапией экземестаном. Приливы наблюдались у 33% больных группы тамоксифена и у 7% пациенток группы экземестана.

Заключение

Экземестан – необратимый стероидный инактиватор ароматазы третьего поколения, демонстрирующий эффективность во всех клинических ситуациях при лечении РГЖ. У пациенток с метастазами экземестан эффективен в первой, второй и последующих линиях терапии. На сегодня препарат зарегистрирован для лечения постменопаузальных пациенток с положительным по гормональным рецепторам РГЖ, заболевание которых прогрессировало после антиэстрогенной терапии. Отсутствие значимой перекрестной резистентности экземестана с нестероидными ИА предоставляет дополнительные возможности в выборе последовательности назначения гормональной терапии. Стратегии адьювантной терапии экземестаном включают первичную монотерапию длительностью 5 лет, перевод на экземестан после 2-3 лет приема тамоксифена и продленное лечение экземестаном после завершения 5-летней адьювантной терапии. Экземестан, как правило, хорошо переносится, профиль побочных эффектов не отличается от такового других современных ИА. По сравнению с тамоксифеном экземестан реже вызывает тромбоэмболические и гинекологические неблагоприятные события. Таким образом, экземестан является эффективной и безопасной опцией гормональной терапии РГЖ ранних и поздних стадий.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Zucchini G., Geuna E., Milani A. et al. Clinical utility of exemestane in the treatment of breast cancer. Int J Womens Health. 2015 May 27;7:551-63.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

ПРЕСС-РЕЛИЗ

МОЗ України: зареєстровано препарат Еріведж



21 жовтня поточного року міністр охорони здоров'я України **О. Квіташвілі** підписав Наказ № 687 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів». Серед переліку зареєстрованих засобів – таргетний протипухлинний препарат **Еріведж (вісмодегіб)**, призначений для лікування базальноклітинної карциноми.

Препарат Еріведж зареєстровано відповідно до статті 9 Закону України «Про лікарські засоби» та Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 р. № 267, на підставі результатів експертизи реєстраційних матеріалів лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та контролю якості тих, що подані на державну реєстрацію, проведених ДП «Державний експертний центр МОЗ України», висновків щодо ефективності, безпечності та якості лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату), а також наявності рекомендації до державної реєстрації.

Згідно з наказом Еріведж зареєстрований та внесений до Державного реєстру лікарських засобів України. В переліку, представленому у Додатку 1, пункт 1, зазначена реєстрація препарату Еріведж (форма випуску: капсули по 150 мг № 28 у пляшці) терміном на 5 років (номер реєстраційного посвідчення: UA/14697/01/01). Умови випуску: за рецептом.

ДЛЯ ДОВІДКИ

Еріведж (вісмодегіб) є першим пероральним низькомолекулярним інгібітором сигнального шляху Hedgehog. Його ефективність базується на корекції молекулярних механізмів, що порушені при розвитку базальноклітинної карциноми.

Вперше дозвіл на застосування даного препарату був виданий Управлінням США по нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) у 2012 р. в порядку пріоритетного розгляду на основі результатів базового дослідження II фази ERIVANCE BCC. Еріведж є першим дозволом FDA лікарським засобом для лікування пацієнтів на пізніх стадіях базальноклітинної карциноми шкіри.

В Україні препарат Еріведж (вісмодегіб) зареєстрований з таким показанням до застосування: лікування дорослих пацієнтів з симптоматичною метастатичною базальноклітинною карциномою та місцево-поширеною базальноклітинною карциномою, що не відповідає вимогам до проведення хірургічного втручання або променевої терапії.

Джерело: www.moz.gov.ua

Підготувала Катерина Котенко

ПРЕСС-РЕЛИЗ

В обновленном руководстве NICE указаны экономические преимущества капецитабина по сравнению с 5-фторурацилом

Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) представил обновленное руководство по экономии расходов в здравоохранении. В руководстве указано, что необходимость внутривенного введения 5-фторурацила существенно повышает затраты на лечение, делая их выше, чем затраты на пероральную терапию капецитабином.

Основной задачей NICE является устранение дисбаланса в распределении ресурсов здравоохранения. Оценка технологий здравоохранения – сложный междисциплинарный процесс, призванный помочь при разработке безопасной, эффективной политики здравоохранения, которая ориентируется на нужды больных и стремится достичь наилучшего вложения средств. Основные руководящие материалы NICE разрабатываются в трех направлениях: использование медицинских технологий в системе здравоохранения; руководства по лечению определенных заболеваний и уходу за пациентами; руководства по профилактике заболеваний. Начиная с 2002 года национальные службы здравоохранения Великобритании законодательно обязаны финансировать те лекарственные средства и методы лечения, которые были рекомендованы NICE, а с 2005 года распоряжение правительства обязывает закупать и/или применять рекомендованные NICE медицинские технологии.

Значимой заслугой NICE является разработка специального универсального метода количественной оценки эффективности лечебных средств (cost-effectiveness analysis). Этот метод в последнее десятилетие широко используется в экономически развитых странах Европы и Америки.

В обновленном руководстве NICE по экономии затрат (Cost saving guidance) в разделе, касающемся терапии распространенного рака желудка (TA191), капецитабин указывается в качестве опции, способствующей экономии затрат. В руководстве отмечено: хотя стоимость капецитабина выше, чем фторурацила, расходы на внутривенное введение последнего достаточно высоки, в результате общая стоимость пероральной терапии капецитабином ниже.

В результате NICE рекомендует применение капецитабина совместно с препаратами платины для определенных групп пациентов, страдающих раком желудка.

Так, капецитабин рекомендован при:

- распространенной форме заболевания;
- отсутствии предшествующего лечения;
- опухоли, которая не может быть удалена хирургическим путем.

Подготовила Катерина Котенко по материалам www.nice.org.uk

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Опухоль, гены, геномы
Т. Линдаль, А. Санкар, П. Модрич и др. 50-51

Открытия нобелевских лауреатов 2015 года: роль в онкологии 51

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Противорвотная терапия
Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г. 35, 37-38

ОНКОЛОГІЯ

Роль экземестана в лечении рака грудной железы
Дж. Цуккини, Е. Геуна, А. Милани и др. 3

В обновленном руководстве NICE указаны экономические преимущества капецитабина по сравнению с 5-фторурацилом 4

МОЗ України: зареєстровано препарат Еріведж 4

Харьковский областной клинический онкологический центр объединил ученых для обсуждения последних тенденций в онкологии
Т.Н. Поповская, А.А. Ковалев, А.М. Тищенко и др. 6-8

Новітні досягнення української онкологічної науки
В.Ф. Чехун. 9

Завершая 2015 год... Итоги
В.Е. Чешук. 10

Украинские и турецкие ученые подписали международный договор о сотрудничестве в области онкологии
М. Фюзюн, В. Чехун 10

Национальный институт рака в 2015 году
Е.А. Колесник 11

Трастузумаб для подкожного введения при HER2-положительном раке грудной железы: доказательная база и практический опыт в 7 клинических центрах Германии
К. Якиш, Ф. Мюллер, П. Далл и др. 14-15

Эффективность и безопасность капецитабина в качестве непрерывной терапии в составе первой линии химиотерапии с использованием оксалиплатина и капецитабина у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка: проспективное наблюдение
Miao-zhen Qiu, Xiao-li Wei, Dong-sheng Zhang et al. 16-17

Новые возможности эндокринной терапии при распространенном раке молочной железы
Обзор современных рекомендаций 25

Роль бевацизумаба в лечении рака яичников
Анализ результатов рандомизированных клинических исследований 29-30

Резистентность к вемурафенибу может быть обратимой после перерыва в лечении
М. Макевич-Высока, Л. Кровович, Я. Кокур и др. 41

Новітні технології та нові підходи до діагностики й лікування патології щитоподібної залози
С.М. Черенько. 45

Молекулярное профилирование опухоли – шаг к персонализированному лечению рака
А.А. Ковалев 46-48

Эффективность повторного применения ингибитора EGFR при аденокарциноме легкого с метастазами в спинном мозге 49

Всемирная организация здравоохранения официально признала мясо канцерогенным 49

Сучасні підходи до лікування нейроblastом у дітей
Г.І. Климяк, Е.В. Шайда, С.В. Павлик та ін. 58-60

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Клінічне спостереження пігментної меланоми тонкої кишки
Б.М. Гуля, І.В. Міщераков, А.В. Степаненко 61

ОНКОХІРУРГІЯ

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны
Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий, С.Э. Арутюнов 54-57

ОНКОУРОЛОГІЯ

Лейкемоидная реакция и аутокринный рост рака мочевого пузыря, индуцированный паранеопластической продукцией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, – потенциальный неопластический маркер
А.К. Loknath Kumar, M. Teeka Satyan, J. Holzbeierlein и др. 52-53

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Новое в диагностике и лечении лимфопролиферативных заболеваний
И.А. Крячок, И.В. Абраменко, А.А.М. Ferreri и др. 12-13

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» Нариси до ювілею
В.Л. Новак, Я.І. Виговська, З.В. Масляк 18-19

VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины: основные итоги, решения и надежды
С.В. Клименко, П.М. Перехрестенко 20

Эффективность и безопасность руксолитиниба при лечении миелофиброза по данным исследований COMFORT-I и COMFORT-II
С.В. Клименко, О.Ю. Мищенко 21-22

Терапия миелолифферативных заболеваний
Практические аспекты
И.С. Дягиль, С.В. Клименко 23

Терапия хронической миелоидной лейкемии: место нилотиниба 43-44

Анемия, индуцированная химиотерапией: современные пути коррекции 62

ЦИТОЛОГІЯ

Цитологическая диагностика злокачественных опухолей в Украине: проблемы и решения
Л.С. Болгова, В.Г. Хоперия, Е.А. Логинова и др. 26-27

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Потребность полноценно жить, возможность умереть достойно
С.А. Мисяк, А.В. Царенко 39

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»
- 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 імунохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С. 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»
- І.І. Лісний**, д.м.н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- 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
- Е.О. Стаховський**, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Урологія», керівник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- 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 фізіотерапії 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.С. 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	Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Катерина Котенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олександр Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	Адреса для листів:
	Анна Аксьонова	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Олена Дудко	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Ірина Лесько	Контактні телефони:
	Наталія Дехтяр	Редакція 521-86-98, 521-86-97
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Інна Голово	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Зоя Маймескул	Підписано до друку 21.12.2015 р.
	Мирослава Табачук	Замовлення № Наклад 12 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

От редактора



Первое слово, которое приходит на ум при размышлении об онкологии, — это слово «вместе».

Вместе — поскольку специалисты разного профиля объединяют усилия, чтобы вылечить пациента, используя новейшие достижения медицины. Ученые из разных областей науки — молекулярные биологи, фармацевты, химики, физики, инженеры и даже астробиологи — предлагают новые методы воздействия на опухолевые клетки.

То, что казалось невозможным несколько лет назад, постепенно становится нашей реальностью.

По большому счету, сохранение здоровья — тоже плод сотрудничества. Ведь на микроуровне опухоль начинается с чего? Согласно современным представлениям о канцерогенезе злокачественные клетки генетически и функционально становятся самостоятельными организмами. Далее вступают в действие законы эволюции, накапливаются мутации, некогда целостный организм тонет в геномном хаосе... Образно говоря, рак начинается с того, что какая-то клетка отказалась работать вместе с другими во благо целого.

Так и создание этого номера оказалось бы невозможным без усилий команды специалистов. Мы любим то, что делаем, и приложим все усилия, чтобы «Онкология» становилась как можно более интересной — для вас, уважаемые читатели.

Основное, к чему мы стремимся — это быть максимально полезными. Для этого нам важно сотрудничать, знать ваши мнения и потребности. Именно с этой целью в каждом номере публикуется «Анкета читателя», и мы просим вас выражать свои пожелания в ней или в подробных анкетах на нашем портале, в электронных письмах или звонках в редакцию. Новый взгляд на проблему, интересные предложения, конструктивная критика — это действительно ценно.

Новый год всегда приносит перемены, свежие планы и ожидания. Мы планируем нововведения — они помогут изданию развиваться, выходя на новый уровень. Наряду с освещением мировых тенденций в онкологии мы будем говорить о реалиях украинских специалистов, всеми способами поддерживая перемены к лучшему. Мы верим: то, что достигнуто — должно быть озвучено, и стремимся говорить о важном.

Что же будет на страницах «Онкологии» в 2016 году? Обзоры украинских и зарубежных научных форумов, обсуждение новых тем в организации здравоохранения, онкоурологии, психоонкологии, абдоминальной онкохирургии, гематологии, ЛОР-онкологии, других направлениях науки и клинической практики. Появятся новые рубрики, мнения ведущих специалистов, последние результаты научных исследований. И конечно же, будет актуальная информация о препаратах, новых и хорошо изученных, для которых все время появляются свежие научные данные. Сегодня же вместе с вами мы готовимся к праздникам, планируем следующий год, а еще — с нетерпением ожидаем XIII Съезд онкологов.

Уходящий год был наполнен для всех... прежде всего — работой. Возможно, это звучит прозаично — но, согласитесь, не для онколога. Каждый день — новые вызовы, но без них не бывает и достижений. Глубоко уважая это, мы работаем ради вас. И, заглядывая вперед, очень хочется вам пожелать, чтобы будущий год, вопреки всему, оказался благоприятным, чтобы новые достижения перевешивали по своей ценности все испытания на пути к ним, чтобы на все хватало энергии. И пусть рядом с вами находятся люди, вместе с которыми хочется быть, работать, радоваться жизни...

С Новым годом и Рождеством!

Катерина Котенко



Харьковский областной клинический онкологический центр объединил ученых для обсуждения последних тенденций в онкологии

12 ноября 2015 г. в Харькове состоялась научно-практическая конференция «Новейшие методы диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний», в которой приняли участие ведущие специалисты из разных регионов Украины. Проведение конференции было приурочено к 70-летию Харьковского областного клинического онкологического центра, но особыми торжествами не сопровождалось – в противовес этому, научная программа была разнообразной, интересной и действительно отражала последние инновации в онкологии.

Значимость проведения конференции подчеркнул директор Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации Александр Викторович Галацан. По его словам, медицина Харьковской области во многом приняла на себя удар, связанный с событиями на востоке Украины. Хотя работать приходится в более сложных, чем раньше, условиях, поддержание научных традиций, проведение профильных научных форумов значимо для дальнейшего развития и позволяет двигаться дальше.

От имени руководства Харьковского национального медицинского университета участников конференции приветствовал проректор по медицинской работе, доктор медицинских наук, профессор Валерий Васильевич Мясоедов. Он подчеркнул, что онкология – особая отрасль медицины, которая буквально находится «на острие» и медицинской науки, и медицинской практики, а онкологии во многом – подвижники.

Плодотворной работы участникам конференции пожелали ректор Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Хвисьук и главный врач Харьковского областного клинического онкологического центра, главный онколог Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, заведующий кафедрой онкологической хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Юрий Алексеевич Винник.

Иммунотерапия опухолей – есть ли будущее?



Профессор кафедры онкологической хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Поповская посвятила свое выступление вопросам иммунотерапии рака. По ее словам, в 50-60 гг. XX века сформировалось мнение, что рак развивается на фоне иммунодефицита.

Подобное упрощенное представление о состоянии иммунной системы при раке затормозило развитие подходов к иммунотерапии в онкологии и даже привело к дискредитации этого метода.

Дефицит иммунитета предполагает необходимость стимуляции иммунной системы, но до настоящего момента ощутимые успехи при таком подходе не достигнуты. Наоборот, в некоторых случаях стимуляция иммунной системы может активировать рост опухоли. Известны случаи, когда применение высоких доз интерлейкина-2 (IL-2) у пациентов с меланомой приводило не к активации цитотоксических Т-лимфоцитов, а к росту опухоли, поскольку клетки опухоли экспрессировали на своей поверхности рецептор IL-2.

Иммунный ответ на опухоль-специфические антигены развивается в несколько этапов. Для распознавания иммунной системой антиген должен быть представлен на поверхности антигенпрезентирующей клетки, в которой происходит расщепление антигена и отдельные его пептиды соединяются с транспортными белками. При раке нередко происходят мутации в генах, кодирующих транспортные белки, в итоге запуск иммунной реакции становится невозможным. Кроме того, антиген должен быть представлен на поверхности клетки

в соединении с молекулой главного комплекса гистосовместимости (HLA) I класса (если исходно антиген связан с мембраной клетки) или молекулой HLA II класса (если исходно содержится в биологической жидкости). Было выявлено, что у онкологических больных существует депрессия или мутация молекул HLA, в итоге эти молекулы частично или полностью теряют способность выполнять свои функции.

Таким образом, опухоль развивается не благодаря общему иммунному дефициту, а за счет собственных механизмов ускользания от иммунного надзора, в основе которых – отсутствие презентации антигена, а также отсутствие на поверхности опухолевой клетки рецепторов программированной клеточной смерти, отвечающих за апоптоз.

Сегодня наиболее эффективным и востребованным методом иммунотерапии является применение колониестимулирующих факторов. Интерлейкины и интерфероны применяются до сих пор, но они токсичны, эффективность их сильно зависит от дозы, и в настоящее время нет выдающихся успехов при назначении этих препаратов. Исходя из теоретических предпосылок, параллельно с терапией интерферонами необходимо стимулировать механизм презентации антигенов. Существуют данные о том, что высокие дозы интерферонов обладают цитотоксическим эффектом, но этот метод чреват серьезными осложнениями, требует специального оборудования и высокой квалификации специалистов.

Если говорить о ближайших перспективах – в качестве наиболее перспективного метода иммунотерапии рассматриваются противораковые вакцины, основанные на антигенпрезентирующих клетках. Сегодня эти вакцины находятся на стадии клинических испытаний; некоторые из них, по-видимому, войдут в клиническую практику в ближайшем будущем.

Относится ли применение моноклональных антител к иммунотерапии? Эффективность моноклональных антител, таких как трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, основана на блокировании рецепторов пролиферации без прямого воздействия на состояние иммунной системы. Одной из точек приложения для таргетного воздействия непосредственно на иммунную систему является рецептор программированной клеточной смерти PD-1, к нему уже разработаны терапевтические моноклональные антитела: показано, что при блокировании PD-1 усиливается цитотоксичность Т-лимфоцитов и



Открытие конференции. Выступает профессор А.Н. Хвисьук

улучшается общий терапевтический эффект. Такое моноклональное антитело еще не зарегистрировано в Украине, но уже используется в мире и демонстрирует хорошие результаты.

Завершая свое выступление, профессор Т.Н. Поповская подчеркнула, что сегодня крайне актуальна разработка моноклональных антител, напрямую воздействующих на механизмы иммунной системы, нарушенные при опухолевом росте. Восстановление нормального иммунного ответа с помощью таргетной терапии может стать новым прорывом в онкологии.

Эволюция лучевой терапии – тернистый путь, но перспективный

Украинская радиологическая онкологическая служба отличается крайней неоднородностью: наряду с устаревшим оборудованием внедряются новые технологии (преимущественно за частные или благотворительные средства).



Доклад «Томотерапия – новая парадигма современной радиологии» представил заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он напомнил коллегам, что в основу создания этого метода, как и лучевой

терапии в целом, легли работы целого ряда лауреатов Нобелевской премии; история развития этого направления запечатлела множество печальных случаев, когда врачи, исследователи, пациенты погибали от отрицательных эффектов, связанных с облучением.

Сегодня риски, связанные с проведением лучевой терапии, хорошо изучены. Биологические последствия облучения, такие как воспаление, циклическая гипоксия и др., теперь рассматриваются в качестве основных причин развития рецидивов и метастазирования рака. Так, облучение здоровых тканей микроразрушения опухоли способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток, а облученная строма способствует инициации канцерогенеза. Все это привело к необходимости кардинальной смены подходов к лучевой терапии в онкологии.



На пленарном заседании

Современная парадигма облучения онкологических больных предполагает персонализированный подход, включающий в себя:

- эскалацию дозы;
- гипофракционирование;
- современные системы доставки облучения и конформное облучение опухоли;
- визуализацию опухоли во время сеанса терапии;
- вокселизацию (компьютерную графику) тканей опухоли;
- адаптацию протоколов облучения непосредственно во время сеанса терапии;
- сокращение токсичности лечения.

Реализация новой парадигмы стала возможной за счет появления современных технологий, к которым относится томотерапия, сочетающая в одном комплексе возможности линейного ускорителя и компьютерного томографа. Появление этого метода называют «последней» революцией в терапевтической радиологии. Он позволяет осуществлять точное планирование облучения без повреждения здоровых тканей микроокружения (режим IMRT), контролировать расположение мишени во время одной фракции и на протяжении всего курса терапии (режим IGRT), а также изменять режим в зависимости от изменения границ и объема опухоли, при этом обеспечивая однородность дозы облучения.

Снижение частоты и выраженности побочных эффектов, связанных с облучением, — далеко не главное и единственное преимущество этого нового метода. Его появление сделало возможным проведение лучевой терапии при опухолях, облучение которых по техническим причинам ранее было невозможно или крайне затруднительно. К ним относятся большие по протяженности опухоли пищевода, рак гортани и глотки, мезотелиома плевры, распространенные лимфомы кожи, рак единственной почки. Технология томотерапии позволяет:

- облучать опухоли больших размеров (до 30 см), сложной конфигурации либо расположенные рядом с жизненно важными органами;
- проводить одновременное облучение нескольких мишеней (первичной опухоли и синхронных метастазов или нескольких синхронных метастазов, локализованных в разных анатомических областях);
- проводить краниоспинальное облучение;
- проводить тотальное облучение лимфатических узлов и костного мозга перед трансплантацией (без изменения положения тела пациента).

Томотерапия (режим IMRT) сегодня включена в руководство NCCN в качестве стандарта лучевой терапии при инвазивном раке грудной железы. В конце 2012 г. появились свидетельства, что томотерапия в сочетании с терапией капецитабином может рассматриваться как альтернатива хирургической резекции и абляции печени при ее метастатическом поражении.

Внедрение томотерапии в клиническую практику позволило использовать протоколы стереотаксической радиохирургии, проводить повторное облучение ранее леченных опухолевых очагов, облучать крупные опухоли сложной конфигурации, и все это — при отсутствии как острых, так и отсроченных осложнений терапии, избегая индукции канцерогенеза. В настоящее время томотерапия рассматривается как важный компонент персонализированного подхода в онкологии, активно исследуются ее возможности в составе разных режимов комплексного лечения.

Хирургия опухолей панкреатодуоденальной зоны: украинский опыт



Александр Михайлович Тищенко. По его словам, ПДР является единственным радикальным методом лечения рака

Современные аспекты проведения панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и собственный клинический опыт в этой области представил **заведующий отделением хирургии печени, внепеченочных желчных путей и поджелудочной железы Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Тищенко.**

головки поджелудочной железы (ПЖ), большого дуоденального сосочка, периапулярной части общего желчного протока двенадцатиперстной кишки. Реже это хирургическое вмешательство применяется при хроническом панкреатите. В настоящее время ПДР остается одной из наиболее сложных абдоминальных операций, сопровождается высокой частотой осложнений. С 2011 г. наблюдается изменение подходов к проведению ПДР, в первую очередь — благодаря работам японских ученых.

Профессор А.М. Тищенко представил собственный опыт проведения ПДР, включающий 36 хирургических вмешательств. Обсуждая возможный оперативный доступ, докладчик отметил, что хотя в большинстве случаев использовалась срединная лапаротомия, в последнее время в его клинике отдают предпочтение выполнению J-лапаротомии, которая очень удобна для выполнения лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, задних панкреатодуоденальных лимфатических узлов. Японские специалисты в этом случае выполняют J-торакофренолапаротомию.

В обязательном порядке проводится интраоперационная диагностика резектабельности опухоли. Проводится ревизия органов брюшной полости, также целесообразно интраоперационное ультразвуковое исследование. На этапе резекции производится выделение желчного пузыря от дна, лимфодиссекция гепатодуоденальной



В президиуме секции профессор В.И. Стариков и директор НИР Е.А. Колесник



Профессора А.А. Ковалев, Н.Н. Велигоцкий, Ю.А. Винник

связки, выделение общего печеночного протока, общей печеночной артерии, перевязка гастродуоденальной и правой желудочной артерии, мобилизация дистального отдела желудка. Далее производится мобилизация начальной петли тощей кишки. На этапе отделения перешейка ПЖ от верхнебрыжеечной и воротной вен окончательно определяется возможность выполнения ПДР (резектабельность опухоли). Вовлечение перипанкреатических сосудов в опухолевый процесс — один из важнейших критериев резектабельности опухоли и возможности выполнения R0-резекции.

При выполнении пересечения желудка предварительно через гастротомную рану в культю желудка помещается головка циркулярного степлера; далее выполняется пересечение общего печеночного протока выше его слияния с пузырным протоком, пересечение начальной петли тощей кишки с ее переводом вправо под верхнебрыжеечными сосудами.

Наиболее сложным этапом ПДР является пересечение перешейка ПЖ, отделение головки ПЖ и крючковидного отростка от верхнебрыжеечной вены. Именно на этом этапе окончательно определяют, имеется ли вращение опухоли в заднюю и правую боковую стенку верхнебрыжеечной вены и необходимо ли проводить ее пластику.

После удаления в едином блоке всего комплекса (желчный пузырь с общим желчным протоком, головка ПЖ с крючковидным отростком, дистальная часть желудка, дуоденум, начальная петля тощей кишки с лимфатическим аппаратом) необходимо выполнение экстренного гистологического исследования всех линий пересечения и в случае необходимости — расширение границ резекции.

Говоря о развитии метода, профессор А.М. Тищенко отметил, что в настоящее время за рубежом проводятся исследования, посвященные изучению лапароскопической ПДР, в том числе роботизированной. Изучается трансмезентериальный доступ к верхнебрыжеечной вене, когда первым этапом выполняется пересечение перешейка, лигирование всех питающих сосудов, а лишь потом — мобилизация и удаление комплекса, что соответствует зарубежной методике «no touch». Определенные перспективы связывают с выявлением рака ПЖ на ранней стадии, применением в комплексном лечении радикальной ПДР, лучевой и химиотерапии (ХТ).



Обсуждение темы хирургического лечения опухолей ПЖ продолжил **заведующий кафедрой торакоабдоминальной хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, руководитель центра торакоабдоминальной хирургии, доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Велигоцкий,** который представил

опыт своей клиники в проведении таких вмешательств. Опыт охватывает 220 ПДР, выполненных по поводу obstructивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны. Говоря о выборе типа панкреатоеюноанастомоза, он отметил, что последний зависит от таких факторов, как состояние паренхимы ПЖ, диаметра вирсунгового протока и поперечника культи ПЖ, а также диаметра просвета тощей кишки. При соответствии этих параметров накладывается телескопический панкреатоеюноанастомоз «конец в конец», при необходимости дополняя пластикой серповидной связки печени. В иных случаях применяли погружной анастомоз «конец в бок».

По словам докладчика, выбор варианта билиодigestивного анастомоза зависит от ряда факторов, таких как диаметр общего желчного протока, наличие или отсутствие механической желтухи, уровень впадения пузырного протока, размеры и локализация опухоли панкреатодуоденальной зоны, наличие увеличенных лимфоузлов в области гепатодуоденальной связки. В современной практике используются холецистоеюноанастомоз, холедохоеюноанастомоз, гепатоеюноанастомоз.

Обсуждая выбор билиодigestивного анастомоза, профессор Н.Н. Велигоцкий подверг резкой критике

использование холецистоеюноанастомоза при ПДР. По его словам, использование желчного пузыря для наложения билиодigestивного соустья при наличии механической желтухи и достаточной ширины гепатохоледоха является нецелесообразной и в ряде случаев порочной методикой. Длительно существующий замедленный отток желчи через пузырный проток и желчный пузырь приводит к формированию сладжей и конкрементов в желчном



Профессор А.М. Тищенко и Р.М. Смачило

пузыре и печеночных протоках, провоцирует приступы холангита. У 3 (13,6%) пациентов после такого вмешательства были проведены повторные операции с выполнением холецистэктомии, гепатолитотомии, наложения гепатоеюноанастомоза.

При мягкой «сочной» ПЖ и большом риске развития послеоперационного панкреатита, несостоятельности панкреатоеюноанастомоза предложено оставить более свободной петлю тонкой кишки длиной 15-17 см для наложения гепатоеюноанастомоза ниже поворота ее в сторону брыжеечного «окна».

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 110 пациентов. Рубеж пятилетней выживаемости достигнут у 9 (8,2%) пациентов (у 7 — при раке головки ПЖ, у 2 — при раке большого дуоденального сосочка), из них 2 пациента получали ХТ. Четырех- и трехлетняя выживаемость достигнута у 18 (16,4%) пациентов (у 14 — при раке головки ПЖ, у 4 — при раке большого дуоденального сосочка), из них 8 пациентов получали ХТ. Годичная и двухлетняя выживаемость достигнута у 62 (56,4%) пациентов, из них у 50 — при раке головки ПЖ, у 8 — при раке большого дуоденального сосочка, у 4 — при раке терминального отдела холедоха. В этой

Продолжение на стр. 8.

Харьковский областной клинический онкологический центр объединил ученых для обсуждения последних тенденций в онкологии

Продолжение. Начало на стр. 6.

группе 18 пациентов получали ХТ и 8 – комбинированную химиолучевую терапию. При выполнении ХТ во всех случаях применяли гемцитабин.

В целом, дифференциальный подход к выбору методики ПДР в зависимости от локализации и размеров опухоли, состояния ткани ПЖ, инвазии опухоли в магистральные сосуды позволил увеличить количество R0-резекций, уменьшить количество рецидивов и улучшить отдаленные результаты лечения. При инвазии опухоли в магистральные сосуды (воротная вена, верхнебрыжеечная вена, верхнебрыжеечная артерия) целесообразна сосудистая реконструкция, которая обеспечивает возможность выполнения R0-резекции.

Меланома кожи: новые достижения



Старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака (НИР), кандидат медицинских наук Мария Николаевна Кукушкина рассказала о перспективах развития терапии генерализованной меланомы кожи. Она отметила, что в последние 3-4 года наблюдается небывалый прогресс в лечении

этого серьезного заболевания. Прогресс начался с выяснения роли BRAF-мутации в развитии меланомы и возможностей терапевтического воздействия на нее. В известном исследовании III фазы BRIM-3, в которое были включены 675 пациентов с нерезектабельной меланомой IIIc или IV стадии и мутацией BRAF V600E, достигнуты беспрецедентные уровень и скорость ответа на лечение: частичная и полная регрессия опухоли развивалась у 80% пациентов, у большинства – уже через 8 недель приема препарата. Однако по прошествии 6-9 мес от начала лечения у большинства больных развивалась резистентность к BRAF-ингибитору, а также серьезные побочные эффекты (кератоакантомы и плоскоклеточная карцинома кожи).

С целью предотвращения развития резистентности к BRAF-ингибитору сегодня применяется комбинированное лечение. Последние исследования показали преимущество совместного применения ингибиторов BRAF и MEK (таких как вемурафениб и кобиметиниб). В исследовании соBRIM у 68% пациентов был достигнут объективный ответ на лечение комбинацией вемурафениба и кобиметиниба. Анализ результатов всех исследований, посвященных совместному применению ингибиторов BRAF и MEK (Combi-V, Combi-T, соBRIM), показал, что общая трехлетняя выживаемость при таком подходе к лечению составляет 38%, при достижении полного ответа на лечение – достигает 63% и при M1a-b – 68%. Значимой особенностью совместного применения комбинации ингибиторов BRAF и MEK также является улучшение профиля безопасности: так, частота развития наиболее серьезного осложнения – плоскоклеточной карциномы кожи – в группе, получавшей комбинированное лечение, значительно снижалась (до 2%) по сравнению с группой, получавшей монотерапию ингибитором BRAF. В настоящее время комбинация ингибитора BRAF и MEK считается наиболее эффективной, воздействует при метастазах меланомы любой локализации.

В 2014 г. были зарегистрированы два новых препарата – блокаторы PD-1, которые показали высокую эффективность в лечении генерализованной меланомы. Так, при применении пембролизумаба выживаемость пациентов в течение 18 мес составила 62%, при применении ниволумаба 2-летняя общая выживаемость достигла 43%. В 2015 г. были опубликованы результаты двух исследований, показавших, что лечение блокаторами PD-1 более эффективно, чем терапия ингибиторами CTLA-4 (ипилимумабом). Кроме того, показано, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба обладает значительным преимуществом по сравнению с монотерапией ипилимумабом.

Поскольку уровень ответа на иммунотерапию относительно невысок, но продолжителен,

а таргетная терапия моноклональными антителами вызывает быструю регрессию опухолевых очагов, но ее эффект менее продолжителен, была предпринята попытка применять эти препараты в комбинации (которая была приостановлена в связи с развитием гепатотоксичности). Исследования, проводящиеся в настоящее время, в основном направлены на изучение комбинации двух иммунопрепаратов.

Кроме того, в настоящее время исследуются возможности виротерапии. 28 октября 2015 г. был зарегистрирован первый препарат для виротерапии генерализованной меланомы кожи (T-Ves). Этот препарат, представляющий собой онколитический вирус, получил одобрение при метастазах меланомы в коже, подкожной клетчатке и регионарных лимфатических узлах. Он не эффективен при поражении висцеральных органов и при наличии костных метастазов. T-Ves был зарегистрирован в результате исследования, в котором внутривенное введение этого препарата сравнивалось по эффективности с введением колониестимулирующего фактора. В результате у 16% больных был получен ответ на терапию продолжительностью более 6 мес по сравнению с 0,5% в контрольной группе. Исследование этого препарата продолжается.

Завершая свое выступление, М.Н. Кукушкина отметила, что появление новых таргетных препаратов и их комбинаций позволяет достичь эффекта практически у 70% пациентов с генерализованной меланомой кожи – это успех, который еще несколько лет назад невозможно было представить.

Метастазы колоректального рака в печени: изменение подходов



Современным принципам лечения метастазов колоректального рака (КРР) в печени посвятил свое выступление врач-онколог отделения опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства Национального института рака Артем Игоревич Зелинский. Он подчеркнул, что адекватное лечение метастазов в печени признается определяющим фактором

в обеспечении продолжительной выживаемости пациентов. По мнению докладчика, в Украине, где доступ к резекциям печени ограничен, адекватным лечением следует считать не только хирургическое удаление метастазов печени, но и правильное проведение ХТ. Благодаря появлению современных цитостатиков, моноклональных антител и взвешенному отношению к использованию химио- и таргетной терапии при метастазах КРР в печени, в последние годы удалось заметно улучшить выживаемость пациентов.

А.И. Зелинский отметил, что накануне проведения конференции был обнародован новый международный консенсус по ведению пациентов с метастазами КРР в печени. В нем метастазы разделены на 2 группы: ранние (выявляются в течение 12 мес от момента выявления или хирургического удаления первичной опухоли) и поздние (выявляются позднее чем через 12 мес после хирургического лечения). Ранние метастазы, в отличие от синхронных (выявляющихся до

первичной опухоли или одновременно с ней), уже не считаются фактором плохого прогноза.

В новом консенсусе указано, что IV стадия M1a является резектабельной и пациенты должны получать терапию по радикальной программе. Пациентам с нерезектабельными метастазами в печени и бессимптомным течением КРР назначается комбинированная ХТ. Если впоследствии метастазы становятся резектабельными, проводится хирургическое лечение. Пациенты с резектабельными метастазами и симптоматическим КРР подлежат хирургическому вмешательству только в том случае, если у них развивается обструктивная непроходимость, мешающая проведению перитонеальной ХТ. При развитии кровотечения показан консервативный гемостаз, серийная гемотрансфузия и последующая ХТ. Для пациентов, у которых развился перфоративный перитонит, долгое время стандартной тактикой являлась обструктивная резекция. Сегодня мнение изменилось: следует вывести пациента из тяжелого состояния перитонита, провести ХТ и затем радикально удалить опухоль.

Факторами неблагоприятного прогноза отдаленных результатов лечения являются: синхронные метастазы, поражение лимфатических узлов первичной опухоли, наличие более 5 метастазов, внепеченочных очагов поражения, размеры метастазов более 5 см, значительное повышение концентрации онкомаркеров.

Добавление моноклональных антител к ХТ существенно улучшает результаты лечения метастатического КРР (мКРР). Сегодня доступны разные варианты применения бевацизумаба в первой линии мКРР, для которых получены доказательства эффективности: монотерапия химиопрепаратом + бевацизумаб (исследование AVEX), дуплет химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом и последующей поддерживающей таргетной терапией (FIRE-3) и триплет химиопрепаратов в сочетании с бевацизумабом (исследование TRIBE).

В исследовании GALGB-80405 проведено прямое сравнение влияния бевацизумаба и цетуксимаба на выживаемость при их применении в первой линии терапии мКРР у больных с диким типом гена KRAS. Показано, что цетуксимаб не превосходит бевацизумаб в показателях выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. При этом преимуществом бевацизумаба является эффективность вне зависимости от мутационного статуса гена KRAS; кроме того, только при назначении бевацизумаба у пациентов улучшается качество жизни, поскольку эффект цетуксимаба сопряжен с выраженной кожной токсичностью.

Предоперационная ХТ у пациентов, получающих бевацизумаб, не должна быть интенсивной. Таргетная терапия в этом случае рекомендована именно в неoadьювантном режиме для достижения резектабельности метастазов. Пациентам, у которых невозможно хирургическое лечение, рекомендуется паллиативная химио- и таргетная терапия. Для таких больных таргетная терапия является золотым стандартом лечения.

Таким образом, лечение пациента с метастазами КРР в печени всегда должно начинаться с оценки возможности выполнения резекции печени (оптимальный вариант – сегмент-ориентированные резекции). При использовании всего арсенала мультидисциплинарной терапии у таких пациентов возможно достижение уровня 5-летней выживаемости порядка 30-60% и 10-летней – до 20%.

В целом хочется отметить высокий научный и организационный уровень проведения конференции. Как сообщил нашему корреспонденту профессор Ю.А. Винник, в возглавляемом им учреждении накоплен большой научный и клинический опыт, работают высокопрофессиональные специалисты. Молодые ученые из Харьковского областного клинического онкологического центра с успехом выступили на конференции, продемонстрировали высокий уровень подготовки. Как только стабилизируется ситуация в нашей стране, появятся соответствующие инвестиции, учреждение сможет работать в полную силу, обеспечивая онкологическую помощь на европейском уровне.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора



В конференции приняли участие специалисты из разных регионов Украины



Новітні досягнення української онкологічної науки

21-23 грудня 2015 року на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР) відбудеться підсумкова науково-практична конференція, присвячена 85-річчю від дня народження всесвітньо відомого українського вченого-онколога, академіка НАН та НАМН України Вадима Григоровича Пінчука. На ній будуть озвучені останні досягнення інституту за основними напрямками досліджень. Про підсумки року в науково-дослідній роботі ІЕПОР нам розповів директор установи, академік НАН України, доктор медичних наук, професор Василь Федорович Чехун.

— Маю зазначити, що протягом року відбувся помітний прогрес у вивченні ключових ланок молекулярно-генетичних змін, асоційованих з прогресією злоякісного процесу та виявленям ознак пухлинних клітин. Зокрема, було визначено профіль експресії двох ізоформ антигена CD150 в нормальних та злоякісно трансформованих В-лімфоцитах; вперше виявлено експресію цих ізоформ в пухлинах гліального походження. В дослідженнях, проведених під керівництвом члена-кореспондента НАН України С.П. Сидоренко, встановлено, що злоякісно трансформовані В-лімфоцити при хронічному лімфолейкозі експресують CD150, але у половині досліджених випадків антиген CD150 не експортується на поверхню клітини і виявляється лише в цитоплазмі. Зв'язування рецептора CD180 на поверхні злоякісно трансформованих В-лімфоцитів сприяє зростанню рівня експресії ізоформ mCD150 та nCD150, що відрізняє їх від нормальних клітин.

Під керівництвом професора Д.Ф. Глузмана удосконалена методика проведення імунцитохімічної реакції безпосередньо в нативних мазках периферичної крові і кісткового мозку, яка дозволяє визначати імунотип клітин при різних формах В-клітинних неходжкінських лімфом на стадії лейкоїзації. Нові підходи для її діагностики викладені в науково-методичному посібнику «Цитология и иммуноцитохимия В-клеточных неходжкинских лимфом», опублікованому у 2015 році.

Поряд з цим, колективом науковців під керівництвом професора Д.Ф. Глузмана розроблений алгоритм діагностики основних мієлоїдних новоутворень (хронічного мієлолейкозу, хронічного мієломоніцитарного лейкозу, справжньої поліцитемії, есенціальної тромбоцитемії, первинного мієлофіброзу), в основу якого покладено застосування поряд з цитоморфологічними методами сучасні молекулярно-генетичні методи, спрямовані на виявлення мутації *BCR-ABL1* і *JAK2*. Для діагностики різних форм мієлодиспластичних синдромів розроблені унікальні комбінації моноклональних антитіл виробництва ІЕПОР, специфічність і ефективність яких перевірена імунцитохімічними методами.

Викладені вище результати є логічним продовженням досліджень, які увійшли до циклу наукових праць, і пов'язані з використанням моноклональних антитіл.

За цикл наукових робіт «Моноклональні та рекомбінантні антитіла для експериментальної біології, медицини і ветеринарії» у листопаді 2015 року колектив авторів удостоєний Державної премії в галузі науки і техніки (Д.Ф. Глузман, С.П. Сидоренко, Л.М. Складенко, Л.М. Шлапацька). Присудження державної премії відображає визнання актуальності результатів досліджень.

Під керівництвом професора П.В. Погрібного досліджувався вплив рекомбінантного бета-дефенсину-2 на профіль експресії ключових транскрипційних факторів в злоякісно трансформованих лінійних клітин. Показано, що бета-дефенсин-2 задіяний в регуляції експресії ключових транскрипційних факторів, необхідних для диференціювання В-лімфоцитів. Рекомбінантний бета-дефенсин-2 виступає в якості негативного регулятора транскрипційних факторів, необхідних для проходження диференціювання В-лімфоцитів. Крім того, встановлено: в діапазоні наномолярних концентрацій, близькому до фізіологічних, бета-дефенсин-2 пригнічує проліферацію пухлинних клітин, знижує їх життєздатність, значно зменшує їх колоніє-формуєчу та міграційну активність у напіврідкому середовищі. Такий ефект спостерігається незалежно від гістогенезу пухлини.

Під керівництвом доктора біологічних наук Л.Г. Бучинської з'ясовані деякі біологічні особливості аденокарциноми ендометрію. Виявлена генетична гетерогенність цього новоутворення за станом системи місатч-репарації ДНК (MMR) та рецепторним фенотипом стероїдних гормонів. Зокрема, MMR-негативні ендометріодні аденокарциноми характеризуються підвищеною експресією p53 і високою проліферативним потенціалом, асоціюючись з агресивним перебігом захворювання. Серед MMR-позитивних пухлин виявлено випадки з молекулярним фенотипом подібним до MMR-негативних новоутворень. Це є підставою для зміни класифікації — виділення окремого підтипу «MMR-позитивні пухлини з агресивним фенотипом» і створення засади для персоналізованого лікування.

Заслужують на увагу пріоритетні розробки щодо вивчення біологічних властивостей пухлинних клітин і факторів їх мікрооточення. Це перспективний напрям досліджень для пошуку шляхів корекції взаємин «пухлина-організм» та пошуку маркерів пухлинної прогресії.

Нами досліджено профіль експресії мікроРНК клітинних ліній раку грудної залози (РГЗ). В клітинах високого ступеня злоякісності виявляється підвищення експресії онкогенних та зниження рівня онкосупресорних мікроРНК. Також доведена участь лактоферину у формуванні молекулярного та про/антиоксидантного профілю

клітин РГЗ. Встановлено, що суттєве пригнічення експресії лактоферину спостерігається у рецептор-негативних клітинах та корелює зі зниженням їх адгезивних та підвищенням інвазивних характеристик. Виявлено зворотній зв'язок наявності лактоферину з показниками антиоксидантного захисту пухлинних клітин.

Під керівництвом професора Ю.Й. Кудрявця досліджувалась залежність між фенотипом клітин РГЗ, зокрема їх ЕМП-статусом (епітеліальні або мезенхімальні) та чутливістю до дії протипухлинних препаратів. Доведено, що мезенхімальні клітини більш чутливі до хіміопрепаратів з антиметаболічною активністю, а епітеліальні — до препаратів з алкілюючою та ДНК пошкоджуючою дією. Отримані дані засвідчують необхідність виявляти ЕМП-статус пухлинних клітин на різних етапах злоякісного процесу, що дозволить підвищити ефективність лікування.

Нами вперше ідентифіковані металовмісні білки, які можуть бути використані в якості позапухлинних маркерів чутливості до цитостатиків та моніторингу ефективності лікування. Так, найвищий рівень експресії феритину, церулоплазміну та гелсидину спостерігався в агресивних пухлинах РГЗ базального та Her2-позитивного підтипу.

Рекомендовано включити у перелік методів обстеження хворих на РГЗ визначення рівня феритину, трансферину, церулоплазміну і гелсидину у сироватці крові. Це дозволить оцінити агресивність перебігу злоякісного процесу і планувати індивідуалізоване лікування. Дана розробка є інноваційною складовою фундаментальних досліджень, що увійшли до циклу наукових праць «Механізми розвитку та шляхи подолання медикаментозної резистентності злоякісних клітин», за які колектив авторів у 2015 році відзначений премією ім. Р.Є. Кавецького НАН України (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, І.М. Тодор).

У 2015 році колектив авторів (М.К. Терновий, В.В. Вовк, Є.В. Туз) отримав патент на корисну модель «Спосіб діагностики рецидивування та метастазування злоякісних пухлин стегнової кістки після ендопротезування». Автори встановили, що біохімічні показники кісткової резорбції (тарtrat резистентної лужної фосфатази) і кісткоутворення (кислої лужної фосфатази) достовірно підвищені у хворих з метастатичним ураженням скелета в порівнянні з практично здоровими особами, або хворими на остеопороз. Колективом авторів (С.П. Залеток, В.О. Шляховенко, С.В. Гоголь) експериментально показано, що при застосуванні комбінації кількох інгібіторів поліамінів, які діють на різних етапах синтезу, спостерігається вищий за величиною ефект гальмування росту карциноми легені Льюїс, порівняно із застосуванням цих інгібіторів окремо. Гальмування росту пухлин корелює зі зменшенням поліамінів і активності орнітиндекарбоксілази (ОДК), збільшенням метилування промотора гена ОДК, збільшенням активності та зміни спектру ізоформ РНК-аз, зростанням експресії індукційної синтази азоту (iNOS) і продукції оксидів азоту, а також зменшення рівня експресії білків онкогенів (bcl-xl і c-myc) в пухлинних клітинах. Отримані результати лягли в основу патента України «Спосіб пригнічення росту злоякісних пухлин» і є підґрунтям для вдосконалення існуючих схем протипухлинної терапії.

Під керівництвом професора Г.П. Потєбні продовжуються дослідження в напрямку біотерапії раку. Останнім досягненням стала нова технологія виготовлення протипухлинної вакцини на основі ксеногенних онкофетальних антигенів. Антиметастатичні ефекти ксеногенної вакцини зумовлені активністю клітин моноцитарно-макрофагального ряду та лімфоцитів, а також переважанням індукції ІФН-γ над такою інтерлейкінів 4 та 10, що забезпечує повноцінне функціонування ефекторів клітинної ланки протипухлинного імунітету.

Важливим напрямком роботи інституту є розробка сорбційних технологій медичного призначення. В цьому році у відповідь на сучасні потреби розроблена нова технологія отримання високоємних сорбентів з низькою щільністю, високою механічною міцністю і однорідним складом, які одночасно матимуть знижену вартість. Під керівництвом члена-кореспондента НАН України В.Г. Ніколаєва була розроблена технологія підготовки поверхні сорбента для ефективної іммобілізації біологічно-активних речовин. Це дуже перспективний напрямок. Зокрема, гемостатична дія волокнистих вуглецевих матеріалів може посилюватись завдяки фіксації на їх поверхні ензимного активатора зсідання крові. Була створена технологія його іммобілізації на вуглецевій матриці, без використання зв'язуючих агентів, яка забезпечує необхідну міцність зв'язування і максимальне збереження коагуляційних властивостей при мінімальній втраті сорбційного потенціалу. У 2015 році проведено

останній етап державної реєстрації медичного виробу «Перев'язувальні засоби на основі волокнистих вуглецевих матеріалів». Він перевищує за якістю іноземні аналоги і може бути використаний у комплексному лікуванні хворих та поранених, в тому числі у зоні бойових дій. Розробка внесена до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення України і дозволена для широкого застосування, отримано свідоцтво з необмеженим строком дії.

В нашому інституті створені пріоритетні умови для проведення досліджень в галузі нанотехнологій. Колективом авторів (О.В. Кашуба, Л.Г. Бучинська, Л.М. Ковалевська) вперше розроблені нові методи доставки білків-регуляторів клітинного циклу і диференціації стовбурових клітин. Використання наночастинок золота розміром 10-70 нм та срібла 10-50 нм в якості носіїв пептидів створює фундаментальне підґрунтя для розробки протипухлинних препаратів нового покоління.

Як ми вже повідомляли раніше, в нашому відділі створений протипухлинний препарат Фероплат, який містить наночастки магнітної рідини і препарат платини (цисплатин). Цього року досліджувався вплив даного препарату на про/антиоксидантний баланс клітин РГЗ різного ступеня злоякісності та чутливості до цитостатиків. Встановлено, що Фероплат здатний до редокс-регуляції клітин РГЗ високого ступеня злоякісності та з фенотипом медикаментозної резистентності. Таким чином, одним з механізмів дії препарату є порушення про/антиоксидантного балансу пухлинних клітин. Це свідчить, що його використання є патогенетично обґрунтованим при резистентних формах злоякісних новоутворень.

Під керівництвом професора М.Ф. Гамалії створено новий оригінальний наноконструктивний фотосенсибілізатор на основі хлориду e_6 і наночастинок золота, стабілізованих лекстран-поліакриламідним співполімером. В порівнянні з вільним фотосенсибілізатором, висока протипухлинна активність цього композиту пов'язана з просторовим розташуванням молекул хлориду на мембранах пухлинних клітин. Це посилює виділення синглетного кисню, який є основним фактором дії фотодинамічної терапії.

Дослідження, проведені під керівництвом професора Г.І. Соляник показали, що протипухлинна дія натрієвої солі дихлороацетату на солідні пухлини реалізується за рахунок цитостатичної, а не цитотоксичної дії. Ефективність цієї дії залежить від біологічних властивостей пухлини та вмісту субстратів в її мікрооточенні (глюкози, кисню). Вагомий вклад в протипухлинну дію дихлороацетату вносить стимуляція активності пухлиноасоційованих макрофагів. Також показано, що інгібітор гліколізу (2-дезоксид-Д-глюкоза) в низькій сумарній дозі проявляє антигліюмну дію, ефективність якої суттєво збільшується при тривалому введенні. Отримані результати мають значне наукове та практичне значення для створення нових схем протипухлинної терапії на основі комбінованого застосування інгібіторів енергетичного метаболізму пухлинних клітин.

Продовжилося дослідження молекулярних та клітинних механізмів, які визначають реакцію організму на дію канцерогенонебезпечних факторів навколишнього середовища. Зокрема, у відділі радіобіології та екології доведений вплив оксидів азоту та іонізуючого випромінювання на ріст і метастазування пухлин. Основний механізм дії цих чинників пов'язаний з порушенням окисного метаболізму, формуванням оксидативного стресу і накопиченням продуктів перексидного окиснення ліпідів в тканинах і в крові. Порушення гомеостазу призводить до накопичення одного та двониткових пошкоджень ДНК та інгібування системи репарації в лімфоцитах.

Продовжується розробка інформаційних технологій для використання в онкології. У відділі науково-методичного забезпечення інноваційної діяльності в якості частини інтернет-порталу «Майбутнє без раку» був створений мобільний додаток «Персональний медичний органайзер хворої на РГЗ» як зручний інструмент управління медичними даними для пацієнтів. Органайзер забезпечує хворих інформацією про особливості захворювання, спеціалізовані онкологічні заклади України, зберігає дані історії хвороби, надає перелік рекомендованих запитань лікарю, тощо.

В цілому, минулий рік був продуктивним, хоч і непростим. Ми активізували міжнародне співробітництво: були підписані відповідні угоди з провідними науково-дослідними інститутами Литви, Республіки Білорусь, а також нещодавно — з провідним університетом Туреччини. Це дозволяє сподіватися, що наступного року на нас чекає вкрай інтенсивна робота на міжнародному рівні за багатьма актуальними напрямками досліджень.

Підготувала Катерина Котенко

Наукові розробки, ефективність яких доведена, мають вчасно впроваджуватись в клінічну практику — саме це є сьогодні ключовою проблемою. 16 грудня академік НАН України В.Ф. Чехун взяв участь у Парламентських слуханнях «Про реформу охорони здоров'я в Україні» у Верховній Раді України та виступив з доповіддю «Роль фахівців у реформуванні державної політики у галузі медицини та проблеми впровадження наукоємних технологій у медичну практику». 3 тезами доповіді можна ознайомитись на сайті інституту: www.iepor.org.ua

Завершая 2015 год... Итоги

Окончание года предполагает подведение итогов в деятельности онкологической службы Украины. О нынешних проблемах и достижениях, о планах на ближайшее будущее и о многом другом нашему корреспонденту рассказал главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкология», профессор кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Валерий Евгеньевич Чешук.



— В преддверии 2015 года мы все ждали новых административных решений, касающихся онкологической службы, в том числе ее финансирования. Начало года ознаменовалось назначением нового министра здравоохранения, которым стал Александр Квиташвили. Вслед за этим последовали определенные изменения в работе онкологической службы. В частности был изменен подход к закупкам лекарственных препаратов. В этом году создан новый механизм закупок и расширена номенклатура. В новый список вошли препараты для таргетной терапии, которые крайне необходимы для определенной категории больных. Такие препараты, как бевацизумаб и трастузумаб, четко нашли свое место в лечении онкологических больных, и без них очень часто терапия неэффективна.

В 2015 году мы продолжали работать над реализацией действующей государственной программы «Онкология» на 2009-2016 годы, стараясь выполнить ее основные задания. В связи с отсутствием необходимых средств и возможностей, по этой программе государство сегодня финансирует только одну статью — закупку противоопухолевых препаратов и препаратов сопровождения. В текущем году мы ждали принятия реформы, которая поможет существенно улучшить деятельность онкологической отрасли, в частности благодаря дополнительному ее финансированию. Если реформа будет утверждена и местные бюджеты приобретут большие возможности, решение задач, поставленных программой «Онкология» на 2007-2016 годы, будет реализовано намного эффективнее. Мы надеемся, что реформа обеспечит необходимые средства в локальные бюджеты регионов Украины.

На протяжении текущего года активно обсуждался вопрос о закупке медицинского оборудования на средства государственного бюджета. В данный момент мы подали в Министерство здравоохранения заявление о необходимости приобретения медицинского оборудования и включили туда цифровые рентгеновские маммографические комплексы и компьютерные томографы — диагностическое оборудование, в котором нуждаются медицинские учреждения во всех регионах Украины. Нынешнее оборудование устарело (в особенности установки для лучевой терапии), оно требует обновления и ремонта. В некоторых регионах благотворительные фонды оказывают помощь в закупке оборудования, но большинство онкологических учреждений продолжают остро нуждаться в нем. В 2014 г. аналогичная заявка на приобретение оборудования не была удовлетворена. Как уже было сказано, в настоящее время государственный бюджет позволяет осуществлять только закупку химиопрепаратов и препаратов сопровождения.

Хочу подчеркнуть, что ситуация с обеспечением лекарственными препаратами для лечения онкологических больных в регионах Украины в 2015 г. нестабильная. Регионы подают заявления о необходимых препаратах в зависимости от структуры заболеваемости, ресурсы распределяются равномерно по всем регионам. В конце прошлого года был проведен тендер на закупку лекарственных препаратов, благодаря чему онкологические учреждения были обеспечены химиопрепаратами вплоть до лета 2015 г. В настоящее время в процессе приобретения препаратов возникла пауза, но согласно утвержденной номенклатуре, активно участвуют местные бюджеты. Как следствие, мы не наблюдаем острых проблем и жалоб со стороны пациентов. Ситуация на сегодняшний день остается сложной.

Следует отметить, во всем мире финансирование препаратов для лечения онкологических заболеваний не бывает достаточным, определенная часть материальных затрат осуществляется большими или из благотворительных фондов. Это связано с тем, что онкологическая отрасль развивается, повышаются стандарты лечения и препараты становятся более дорогими.

Онкологические учреждения Донецкой области сегодня работают в сложных условиях, при этом поставки химиопрепаратов в эти регионы осуществляются. Насколько мне известно, ситуация, касающаяся онкологических пациентов из Луганской и Донецкой областей, и механизм их распределения по медицинским учреждениям, утвержденный в 2014 г., остался неизменным. Этим пациентам оказывается всестороннее содействие. Был составлен облегченный маршрут больных из этих регионов, они получают доступ к медицинской помощи, не внося дополнительный взнос, как это делают иногородние пациенты, обслуживаясь в больнице не по месту прописки. Однако данной категории пациентов необходимо иметь документ, подтверждающий их статус переселенцев.

В конце текущего года состоялось совещание внештатных специалистов Министерства здравоохранения Украины из всех регионов. Цель его проведения — подведение итогов текущего года и составление планов на будущий год. В 2014 г. одной из наших задач было улучшение показателей в соответствии с программой «Онкология» на 2007-2016 годы, которая предполагает снижение показателя онкологической смертности на 5%. Действительно, общая онкологическая смертность снизилась на 2-3%. Это, конечно, не очень много, но мы прилагаем все усилия для дальнейшего улучшения показателей. На совещании также прозвучали предложения по формированию новой концепции, которая будет включать целый ряд задач, касающихся диагностики, лечения, реабилитации онкологических больных, образования, подготовки и повышения квалификации специалистов — психологов, цитологов. Для решения актуальных проблем, существующих в онкологической службе, были внесены новые предложения.

В рамках данного совещания были намечено создание Ассоциации онкологов Украины и проведение Съезда онкологов Украины в 2016 г. С 1991 г. функционирует «Общество онкологов Украины», но создание Ассоциации является значимым в связи с тем, что такая организация юридически обладает большими полномочиями.

Бесспорно, актуальным остается оптимизация работы и модернизация структуры Национального канцер-регистра, который включает показатели ранней диагностики, общей выживаемости, общее количество онкологических больных, смертность, соотношение заболеваемости и смертности. Основываясь на опыте зарубежных стран, можно добиться того, чтобы опубликованные данные Национального канцер-регистра были максимально точными, позволяли отслеживать результативность деятельности онкологической службы, а в связи с повышением или снижением определенных показателей — соответственно увеличивать или уменьшать финансирование определенных структур в онкологической отрасли. Напомню, что данные Национального канцер-регистра, касающиеся онкологической заболеваемости и смертности населения Украины, были включены Международным агентством по изучению рака и Всемирной организацией здравоохранения в международное издание Cancer Incidence in 5 Continents. Volume X. Этот факт одновременно является показателем результативности работы регистра и стимулом для его дальнейшего развития, как ценного инструмента здравоохранения. Однако очень важным вопросом является принятие положения о Национальном канцер-регистре, для узаконивания его деятельности.

В июне 2015 г. на базе Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца состоялась коллегия Министерства здравоохранения, где обсуждалась Концепция реформы системы здравоохранения, которая предполагает в том числе внедрение медицинского страхования. Возможно, внедрение медицинского страхования оказало бы положительное влияние на развитие украинской медицины в целом. В настоящее время этот вопрос активно обсуждается, мнения экспертов по этому вопросу отличаются.

В зарубежных странах, где медицина хорошо финансируется, в лечении онкологических заболеваний применяются новые методы и технологии, современное оборудование, что позволяет заметно улучшить как результаты лечения, так и показатели общей выживаемости онкологических пациентов. В Украине в существующих сложных условиях мы медленно, но упорно двигаемся вперед, преодолевая множество трудностей, анализируем свои ошибки и гордимся достижениями. Важно продолжать двигаться в этом направлении, объединять усилия и не терять надежды.

2015 год, тяжелый для Украины, вскоре закончится. Накануне Нового года хочу пожелать всем своим коллегам крепкого здоровья и оптимизма. Каждый человек сам формирует восприятие действительности, выбирает, на что обращать внимание и к чему стремиться. Ведите здоровый образ жизни, будьте радостны, верьте в лучшее!

Желаю всем нам в наступающем Новом году получать как можно больше положительных новостей и, конечно, урегулирования ситуации на востоке страны. Трудности неизбежны, но мы должны их преодолевать и, сохраняя в сердцах надежду, двигаться вперед — при любых обстоятельствах!

Подготовила **Снежана Галустова**



Украинские и турецкие ученые подписали международный договор о сотрудничестве в области онкологии



4 декабря 2015 г. ректор Университета Докуз Эйлюль (Dokuz Eylul University, г. Измир, Турция), профессор Мехмет Фюзун (Mehmet Fuzun) и академик НАН Украины, директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, доктор медицинских наук Василий Чехун подписали двусторонний договор об академическом и научно-техническом сотрудничестве.

Договор подразумевает двухстороннее научное, научно-техническое и научно-организационное сотрудничество в области экспериментальной онкологии. Его основная цель — объединение усилий в проведении научных исследований в сфере клинической онкологии, а также совместная подготовка научных кадров (в том числе кандидатов и докторов наук).

Университет Докуз Эйлюль является крупнейшим научным и образовательным центром Турции. В его состав входят 12 факультетов, на базе каждого из которых созданы современные научные институты. Институт онкологии медицинского факультета Университета Докуз Эйлюль имеет мощную научную, исследовательскую и клиническую базу и активно развивает международное сотрудничество.

Совместная работа этого университета с ИЭПОР будет включать в себя изучение генных технологий, проведение исследований в области онкоиммунологии, фотодинамической терапии, нанотехнологий, развитие биобанкинга. Предполагается совместный поиск биологических маркеров, эффективных в ранней диагностике онкологических заболеваний, оценка течения заболеваний и прогнозирование результатов, исследование споров целевой доставки противоопухолевых препаратов, а также биотерапия рака (в том числе создание, изучение и внедрение в практику противоопухолевых вакцин).

«Подписание этого договора — действительно знаковое событие для нас. Существуют все основания рассчитывать, что партнерские отношения помогут обеим заинтересованным сторонам выйти на качественно новый уровень исследований. Наши научные традиции и достижения в сочетании с турецким опытом, технологиями и стремлением к прогрессу должны дать впечатляющие результаты», — прокомментировал это событие нашему корреспонденту академик В. Чехун непосредственно по возвращении из г. Измир, где состоялось подписание договора.

Таким образом, специалисты двух институтов будут совместно участвовать в разработке и апробации новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний с широким использованием научных и технических потенциалов каждого из институтов.

Для эффективного обмена опытом в рамках сотрудничества планируется проведение совместных научных форумов: конгрессов, конференций, научно-практических семинаров и т.д. по актуальным направлениям экспериментальной и клинической онкологии.

Как сообщило руководство ИЭПОР, уже в ближайшее время можно ожидать визита ведущих турецких специалистов в Украину для предметного обсуждения ближайших действий по договору.

Подготовила **Катерина Котенко**



Национальный институт рака в 2015 году

Текущий год был для Национального института рака (НИР) полным перемен и нововведений. Кроме того, в уходящем году институт отметил свое 95-летие.

Об итогах деятельности учреждения в 2015 году, а также о планах на ближайшее будущее рассказала директор НИР, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник.

— Прошедший год был непростым во многих отношениях. Это вполне очевидно и касается всей нашей страны в целом. Однако институт продолжает успешно работать, у нас даже увеличилось количество операций. Во многом эти изменения связаны с тем, что в НИР вернулись, а также пришли новые специалисты, которые владеют широким спектром методик онковаскулярной хирургии. В частности, мы начали регулярно оперировать пациентов с распространенными опухолями, одновременным поражением 2-5 органов, у которых все другие варианты лечения уже были испробованы, но не принесли результата. Такие операции проводились и ранее, но теперь они выполняются практически каждый день. Речь идет о хирургических вмешательствах с одновременной резекцией нескольких органов, с пластикой и протезированием сосудов — сегодня у нас есть все условия для их выполнения, а уровень периоперационной летальности не превышает таковой в ведущих клиниках Европы. Данный подход полностью соответствует современным тенденциям: агрессивная хирургия практикуется в онкологических клиниках Великобритании, многих других развитых стран. Несмотря на неизбежные риски, выполнение таких операций очень перспективно: средняя пятилетняя выживаемость при успешном их проведении достигает 40%. Это стоит того, чтобы бороться.

Определенные успехи наблюдаются в направлении реконструкции клиники. Не секрет, что серьезной проблемой для нашего учреждения является незаконченное строительство химиотерапевтического, первого хирургического, радиотерапевтического корпусов и перехода между зданиями. Около половины всей территории НИР сегодня занято стройкой. Наболевшей проблемой является отсутствие морга: устаревшее здание было снесено почти 5 лет назад, а новое так и не построено. Кроме того, было остановлено строительство радиотерапевтического корпуса, которое проводилось при поддержке благотворительного фонда «Развитие Украины». Таким образом, завершение строительства и окончание реконструкции НИР — наша основная проблема. С целью ее решения мы совместно с представителями Министерства здравоохранения (МЗ) Украины провели большое количество переговоров, а также подали три инвестиционных проекта для финансирования с Всемирным банком.

Приятно, что эти усилия уже принесли свои плоды. Нам поддержали и, самое главное, НИР получил целевое финансирование, которое будет осуществляться в течение трех последующих лет. Мы рассчитываем в эти сроки полностью завершить реконструкцию, осуществить строительство морга. Поддержка МЗ является очень значимой и ценной для нас, она отражает понимание государства актуальности проблем онкологии. По поводу радиологического корпуса ведутся переговоры с фондом «Развитие Украины», определенные перспективы в этом направлении также есть. В планах на ближайшее будущее — полный переход института на альтернативные виды топлива, чтобы избавиться от необходимости использовать природный газ.

К сожалению, не был утвержден проект всеобщей компьютеризации и автоматизации всех систем в НИР, что позволило бы создать электронные медицинские карты пациентов и значительно ускорить обработку информации. В следующем году мы планируем продолжать отстаивать этот проект. Его внедрение — вопрос времени.

В 2015 г. благодаря инвестициям, поступившим от меценатов, отремонтирован и открыт центральный вход в клинику, который был недоступен в связи с реконструкцией здания. Это существенно облегчило нашим пациентам доступ в клинику. Кроме того, завершилась реконструкция актового зала НИР — теперь это современное помещение, в котором созданы все условия для проведения конференций и мастер-классов.

Уходящий год был достаточно плодотворным в плане развития международного сотрудничества. Проведен ряд крупных международных конференций (в области онкоурологии, онкогематологии и др.). Знаковым событием для украинских хирургов-онкологов стала научно-практическая конференция с международным участием

«Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта», которую мы провели 11-12 июня при поддержке ведущего европейского научного центра в сфере миниинвазивной хирургии Institute for Research in Digestive Cancer Surgery (IRCAD), который находится в г. Страсбурге (Франция). Онкологические форумы такого высокого научного уровня еще ни разу не проводились в Украине. На конференции выступили ведущие мировые эксперты, также состоялся прямой телемост со специалистами из Испании и Франции, которые поделились с нами передовым опытом в абдоминальной хирургии. Также в этом году были заложены основы длительного сотрудничества НИР и IRCAD. Весной следующего года к нам планирует приехать директор и основатель IRCAD, профессор Жак Мареско.

Значительная часть деятельности НИР — это научно-исследовательская работа. В нашем институте проводятся исследования по нескольким актуальным направлениям, они широко известны и в нашей стране, и за ее пределами. Известной разработкой института является противоопухолевая аутовакцина на основе дендритных клеток. Исследования в данном направлении необходимо развивать и дальше. В ноябре 2014 г. коллективу авторов НИР была присуждена Государственная премия в области науки и техники за разработку магнитной нанотерапии рака. Теперь ее нужно внедрять в клиническую практику, а на это необходимы инвестиции. Сегодня НИР не располагает средствами на создание специализированного центра магнитотерапии, который необходим пациентам.

В связи с этим в 2015 г. мы активизировали работу по инвестиционным проектам (грантам), так как прекрасно понимаем, что при серьезном дефиците средств в государственном бюджете необходимо искать альтернативные источники финансирования. Существует много реальных возможностей, которые ранее по тем или иным причинам не использовались.

Кроме того, были проведены переговоры с руководством IRCAD по поводу создания в Украине уже в 2016 г. международного обучающего центра в области малоинвазивной хирургии. Как известно, на базе IRCAD работает всемирно известный Европейский институт телехирургии (EITS) — специализированная школа, в которой с использованием самого современного оборудования проводится обучение методам лапароскопической и роботизированной хирургии. Данный центр располагает большой современной лабораторией, в которой производятся операции на животных; в настоящее время его филиалы существуют в Тайване и в Бразилии. Подобный центр для обучения украинских специалистов мы хотим создать на базе НИР и уже получили менторскую поддержку от коллег из Франции. Предполагается, что этот центр также сможет принимать на обучение хирургов из соседних стран.

Любой молодой специалист хочет развиваться, повышать свой профессиональный уровень — мы стараемся создать для этого все возможности. Несколько наших специалистов в 2015 г. прошли продолжительную стажировку за рубежом, где овладели новыми методиками. Все мы должны регулярно обновлять знания, ведь без этого невозможно дальнейшее развитие. В 2015 г. в практику НИР вошло проведение ежемесячных мастер-классов по разным направлениям онкохирургии. Они пользуются большим успехом среди специалистов из разных регионов Украины — иногда приезжает столько участников, что их сложно разместить.

В преддверии Нового года хочу пожелать своим коллегам крепкого здоровья, мира в стране, а на рабочих местах — всех необходимых условий для продуктивной деятельности. Желаю вам доброжелательной, семейной обстановки в коллективах, взаимной поддержки и понимания, ведь так или иначе большую часть времени мы проводим на работе. Пусть любые конфликты решаются конструктивно, с положительным исходом для каждой из сторон — общими усилиями можно преодолеть даже самые сложные проблемы. Пусть ваши успехи будут признаны, по достоинству оценены государством и профессиональным сообществом, ведь это так помогает двигаться дальше. Желаю вам семейного счастья, оптимизма и вдохновения! А еще — как можно больше пациентов, которые выздоравливают, ведь это мечта каждого онколога, чтобы пролеченный пациент жил как можно дольше...

Подготовила Катерина Котенко

15-16 октября в г. Киеве уже традиционно состоялась VI Международная конференция «Современные подходы в диагностике и лечении лимфолиферативных заболеваний» с участием ведущих международных экспертов, которая проводится под эгидой Национального института рака, Всеукраинской общественной организации «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфолиферативными заболеваниями» и Ассоциации онкогематологов Украины. Как и в предыдущие годы, конференция отличалась высоким уровнем организации, активным участием ведущих зарубежных ученых, рассмотрением конкретных клинических случаев и оживленными дискуссиями.

Новое в диагностике и лечении лимфолиферативных заболеваний



Открывая работу конференции, главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев) Сергей Викторович Клименко подчеркнул ее значимость в повышении осведомленности украинских специалистов. В настоящее время терапия лимфом проживает период динамического развития. Знания о механизмах патогенеза заболеваний этой группы постоянно пополняются, а подходы к диагностике и лечению изменяются с большой скоростью.

Директор Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак (г. Киев), выступая на открытии конференции, отметил, что методы лечения лимфолиферативных заболеваний (ЛЛЗ), которые сегодня используются в Украине, все еще далеки от оптимальных. В то же время объединение усилий клиницистов, морфологов, патофизиологов, реабилитологов, организаторов здравоохранения для обсуждения всей последовательности действий, связанных с ведением пациентов с ЛЛЗ, очень актуально.



Заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок посвятила свое выступление новым стратегиям в терапии хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ). По ее словам, в 2014 г. были утверждены четыре новые молекулы для лечения ХЛЛ: обинтузумаб для терапии ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания в комбинации с хлорамбуцилом; иделализиб 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.

В рамках сателлитного симпозиума И.А. Крячок озвучила обновленные результаты исследования III фазы CLL11, которые подтверждают клиническое значение обинтузумаба в сочетании с химиотерапией (ХТ) хлорамбуцилом в лечении ХЛЛ. В первую очередь в связи с тем, что подавляющее большинство пациентов с ХЛЛ – это лица пожилого возраста с наличием сопутствующих заболеваний, у которых длительная стандартная ХТ (режим FCR) сопровождается высокой токсичностью.

В исследовании CLL11 проведено прямое сравнение эффективности обинтузумаба и ритуксимаба в комбинациях с хлорамбуцилом у пациентов пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией (хлорамбуцил был выбран как стандартный препарат, который используется в схемах лечения ХЛЛ). Пациенты в группах сравнения были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, анализировались также цитогенетические аномалии, прогностический статус.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе сравнивалась эффективность комбинированной терапии (обинтузумабом либо ритуксимабом с хлорамбуцилом) и монотерапии хлорамбуцилом; было подтверждено существенное преимущество комбинированного лечения.

Кроме того, было показано, что комбинированная терапия хлорамбуцилом и обинтузумабом по некоторым проявлениям токсичности сопоставима с монотерапией хлорамбуцилом. Однако в группе обинтузумаба наблюдалась

большая частота инфузионных реакций, были предложены способы снижения риска их развития (особенности введения первой дозы обинтузумаба и премедикация).

На последующем этапе исследования сравнивалась эффективность двух комбинаций. Показано, что комбинация с обинтузумабом приводит к большей частоте достижения полных ремиссий у всех категорий пациентов, включенных в исследование, кроме больных с делецией 17 хромосомы, у которых более эффективным оказывался ритуксимаб.

В группе, получавшей обинтузумаб и хлорамбуцил, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 29,2 против 15,4 мес в группе, получавшей ритуксимаб и хлорамбуцил. В группе, получавшей обинтузумаб 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).

Побочные эффекты при лечении обинтузумабом и хлорамбуцилом были управляемыми и умеренными даже у пациентов с сопутствующей патологией. Инфузионные реакции наблюдались преимущественно при первом введении обинтузумаба. По проявлениям гематологической токсичности обе комбинации были сопоставимы, на фоне нейтропении наблюдается низкая частота инфекций.

Немаловажно, что терапия обинтузумабом приводила к достоверно большей частоте достижения пациентами глубоких молекулярных ремиссий, соответственно, обеспечивая более продолжительный период без проявлений заболевания и необходимости назначения терапии. Дополнительным преимуществом комбинированного лечения является его прерывистый характер: если монотерапия хлорамбуцилом предполагает постоянный прием препарата в течение длительного времени, то при применении комбинации хлорамбуцила с обинтузумабом используется 6 циклов.

Авторами исследования CLL11 были сделаны выводы о том, что обинтузумаб достоверно повышает эффективность анти-CD20 терапии при ХЛЛ. Комбинация обинтузумаба с хлорамбуцилом у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией имеет изученный профиль безопасности, приводит к повышению беспрогрессивной и общей выживаемости, позволяет достичь глубокой ремиссии у пожилых больных. По результатам этого исследования в 2015 г. обинтузумаб был включен в рекомендации NCCN и ESMO для лечения пожилых пациентов с ХЛЛ.



Главный научный сотрудник отдела клинической иммунологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Ирина Викторовна Абраменко рассказала о механизмах действия нового типа моноклональных анти-CD20 антител, который был выделен с появлением обинтузумаба. Обинтузумаб распознает тот же эпитоп, что и ритуксимаб, но отличается от своего предшественника, прежде всего, отсутствием остатка фукозы в области Fc-фрагмента.

Это повышает эффективность связывания антитела с рецептором в 10 раз и в 100 раз увеличивает интенсивность антитело-зависимой цитотоксичности по сравнению с антителами I типа. Из-за особенностей строения молекулы обинтузумаба основным механизмом его действия является индукция программированной клеточной смерти. Последнюю подразделяют на классический апоптоз, аутофагию, а также пермеабиллизацию мембран лизосом. Механизм клеточной гибели путем пермеабиллизации мембран лизосом доминирует в терапевтическом воздействии обинтузумаба. Он предполагает индукцию гомотипической адгезии лимфоцитов; далее в местах контакта клеток происходит перестройка их

цитоскелета и накопление лизосом с последующей активацией в них окислительных процессов. Массовое разрушение лизосомальных мембран, вызванное вышеуказанными процессами, приводит к гибели клетки.

Преимуществами обинтузумаба является независимость от наличия у пациента натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов (количество которых может существенно варьировать), а также от уровня экспрессии антиапоптотических молекул (гиперэкспрессия которых проявляется при многих лимфолиферативных заболеваниях). Обинтузумаб также оказывается эффективным при низкой аффинности рецептора, с которым он должен связываться.

Кроме того, благодаря особенностям терапевтического воздействия, применение обинтузумаба 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).



Не все приглашенные зарубежные специалисты смогли посетить Украину, их выступления состоялись в режиме телемоста. В одном из них принял участие мировой эксперт в области изучения и лечения пораженной центральной нервной системы (ЦНС) при ЛЛЗ, директор отделения лимфолейкоза, руководитель отделения медицинской онкологии Научного института Сан-Рафаэля (г. Милан, Италия), ответственный редактор проекта Европейской школы онкологии «Неходжкинские лимфомы» и «Болезнь Ходжкина», профессор Andres Jose Maria Ferreri. Он посвятил свое выступление терапии редких форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), в частности вторичных лимфом ЦНС. По его словам, профилактика поражения ЦНС необходима, когда речь идет о лимфомах с высоким риском экстракраниального поражения: интраваскулярной В-крупноклеточной лимфоме, плазмоцитарной лимфоме, лимфомах, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, лимфоматоидном гранулематозе 3 степени. Профилактика поражения ЦНС с использованием высоких доз метотрексата применяется у взрослых пациентов с Т-клеточной лейкомией/лимфомой, экстракраниальных лимфомах из Т-лимфоцитов или НК-клеток, первичной лимфоме серьезных оболочек. Нет необходимости в проведении профилактики поражения ЦНС у пациентов с ЛЛЗ, прогрессирующим после трансплантации, а также при лимфоматоидном гранулематозе 1-2 степени.

Профессор А. Ferreri отметил, что при включении в схему лечения ритуксимаба, рецидивы лимфомы в ЦНС стали наблюдаться реже. Интракраниальное введение препаратов приводит к снижению частоты поражения ЦНС. Ретроспективное исследование по профилактике ЦНС с включением высоких доз цитарабина показало снижение риска дессиминации лимфомы в ЦНС.

Профессор А. Ferreri отметил, что при включении в схему лечения ритуксимаба, рецидивы лимфомы в ЦНС стали наблюдаться реже. Интракраниальное введение препаратов приводит к снижению частоты поражения ЦНС. Ретроспективное исследование по профилактике ЦНС с включением высоких доз цитарабина показало снижение риска дессиминации лимфомы в ЦНС.

Диссеминация в ЦНС может происходить как за счет менингеального распространения злокачественных клеток, так и гематогенным путем. Лимфоматозный менингит выявляют благодаря наличию клинических симптомов, а также признаков поражения ЦНС, обнаруженных во время МРТ-исследования. При лимфоматозном менингите в спинномозговой жидкости повышается концентрация протеина, снижается концентрация глюкозы, при цитологическом исследовании могут выявляться опухолевые клетки. Проточная цитометрия в 10 раз более чувствительна в диагностике поражения ЦНС, чем обычное цитологическое исследование спинномозговой жидкости (при последнем отрицательный результат наблюдается в 23-60% случаев).

Хотя в целом, по словам докладчика, оба метода недостаточны чувствительны.

Лечение вторичных лимфом ЦНС, как правило, заканчивается неудачей. Только у детей в 50% случаев удается достичь ремиссии благодаря проведению трансплантации. Аллогенная трансплантация может быть эффективна у детей, но в целом сопряжена с высокой смертностью в результате лечения; чаще проводят аутологическую трансплантацию, химиопрепараты вводятся пациентам преимущественно интратекально. Выживаемость больных обычно не превышает нескольких месяцев, высокие показатели смертности объясняются нейротоксичностью терапии, а не проведением трансплантации.

Профессор А. Ferreri сообщил о результатах исследования, проведенного итальянскими учеными и внушающего определенный оптимизм. Было показано, что при поражении ЦНС введение интратекально комбинации фосфамида и ритуксимаба в 50% случаев приводит к ремиссии, а трехлетняя выживаемость у пациентов, которые после данной терапии перенесли трансплантацию, составила 56%.

В то же время изучение высоких доз метотрексата в терапии уже развившегося поражения ЦНС показало его неэффективность — только 42% больных завершили лечение, медиана выживаемости составила 6 мес.

Комбинация высоких доз антиметаболитов также вполне перспективна у пациентов с вторичным поражением ЦНС, особенно у пациентов старше 65 лет, у которых плохие показатели выживаемости в связи с поражением, находящимся за пределами ЦНС.

В настоящее время International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) готовит новое исследование MARIETTA, в рамках которого пациенты с В-клеточной лимфомой и первичным или вторичным поражением ЦНС будут получать высокие дозы ХТ и интратекально антиметаболиты (HD-MTX-AraC) в количестве 3 курсов в сочетании с ритуксимабом; далее им будет выполнена аутоперитрансплантация. Ожидается, что это исследование предоставит важные данные по пациентам высокого риска.

Завершая свое выступление, докладчик подчеркнул, что рецидив лимфомы в ЦНС случается редко, но приводит к смерти пациента. Профилактика поражения головного мозга сопряжена с нейротоксичностью; новые подходы к профилактике рассматривают применение антиметаболитов. Пока нет четкого понимания роли интратекальной терапии ритуксимабом в профилактике поражения ЦНС, необходимы дальнейшие исследования.



Активное участие в работе конференции принял профессор отделения исследований, инноваций и статистики в гематологии Онкологического центра Антуана Лакассана (г. Ницца, Франция) **Andrea Gallamini**. Он выступил в качестве модератора нескольких секций, обсудил с украинскими коллегами целый ряд интересных научных данных, а также представил доклад с интригующим названием «Периферические Т-клеточные лимфомы: есть ли свет в конце туннеля?».

Говоря об этой проблеме, профессор А. Gallamini напомнил, что периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся различными гистологическими и иммунофенотипическими особенностями, географической и этнической частотой, клиническими проявлениями. Примерно 50% пациентов с ПТКЛ умирают по прошествии 1-2 лет после постановки диагноза, причем с течением времени в их выживаемости не наблюдается эффекта «плато» (о подобном эффекте можно говорить только по достижении 10-летней продолжительности жизни). В то же время существуют несколько подтипов, характеризующихся хорошим прогнозом. Наиболее важной и непростой задачей является постановка правильного диагноза, с адекватным определением подтипа лимфомы. К сожалению, когда речь идет о ПТКЛ, в 20-30% случаев устанавливается неправильный диагноз, даже если диагностикой занимается опытный специалист. Для устранения этой серьезной проблемы сегодня проводится крупное ретроспективное исследование, в котором сравниваются между собой патогистологический диагноз, результаты иммунофенотипирования и молекулярно-генетический диагноз при Т-клеточных лимфомах.

Известно, что разные молекулярно-генетические подтипы ПТКЛ по-разному себя проявляют. В исследовании J. Iqbal (2014) проанализирована выживаемость при разных подтипах периферических Т-клеточных лимфом. В группе из 372 пациентов наилучшая выживаемость была отмечена при анапластической Т-крупноклеточной ALK-позитивной лимфоме, наихудше — при острых Т-клеточных лимфомах.

Предпринято много попыток сформировать прогностическую модель, которая была бы эффективной в отношении ПТКЛ. Сегодня существует как минимум 7 различных прогностических моделей, касающихся этой группы заболеваний, что сбивает с толку клиницистов. Из них наиболее популярным остается индекс IPI.

Профессор А. Gallamini подчеркнул, что все существующие прогностические модели минимально эффективны при ПТКЛ, ведь могут применяться только для того, чтобы определить, имеет ли пациент плохой или очень плохой прогноз. Согласно последним результатам, ПЭТ-сканирование является более перспективным в определении прогноза. Благодаря ПЭТ становится возможным определить массу и обозначить края опухоли, определить уровень поражения организма и, что важно, активность метаболизма опухоли. В исследовании А. Cottreau и соавт. (2015) были представлены показатели ВБП и ОВ в зависимости от опухолевой нагрузки, оцениваемой посредством ПЭТ.

Кроме того, сегодня изучено влияние некоторых генетических факторов на прогноз заболевания. В частности, установлено, что не у всех ALK-отрицательных лимфом плохой прогноз, при некоторых генетических вариантах он лучше.

Стандартным подходом к лечению ПТКЛ является ХТ с использованием схемы СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизолон). В последнее время получены свидетельства о преимуществах режима, включающего в себя дополнительно этопозид в разных дозах (СНОЕР). Показано явное преимущество добавления этопозид при анапластических Т-клеточных лимфомах, однако эти данные следует воспринимать с осторожностью, поскольку участники исследований изначально характеризовались благоприятными показателями по IPI.



Стандартная терапия периферических Т-клеточных лимфом предполагает проведение 6 курсов СНОЕР, после чего выполняется аутологическая трансплантация для пациентов, которые пребывают в полной или частичной ремиссии.

Новые перспективы в лечении этих заболеваний связаны с воздействием на CD30 — рецептор, связанный с развитием апоптоза. Сегодня известно, что у большинства ПТКЛ наблюдается экспрессия CD30 разной степени интенсивности. Итальянские ученые даже выделили разные уровни экспрессии CD30 (от 1 до 5 баллов) при разных подтипах лимфом. В настоящее время рассматривается вариант лечения пациентов с CD30-положительными ПТКЛ путем применения сочетания 6 курсов СНОР и далее 6 курсов анти-CD30 таргетной терапии (одновременно их не применяют в связи с высокой нейротоксичностью). Такой подход дает многообещающий результат при анапластических крупноклеточных лимфомах.



Руководитель отделения онкогематологии Университета Турино (Италия), профессор **Antonio Palumbo** посвятил свое выступление терапии множественной миеломы (ММ). Он подчеркнул, что клиницистам важно понимать: ММ чувствительна к современным методам лечения, и сегодня можно достичь 5-летней выживаемости более чем у половины пациентов. С другой стороны, при этом заболевании неизбежны рецидивы. Средний показатель ВБП при ММ составляет примерно 5 мес.

Основным фактором, воздействующим на прогноз при ММ, является правильный выбор лечения и раннее его начало. На ранних стадиях заболевания лечение дает наилучший эффект. То же самое касается аутологической трансплантации — показано, что если произвести трансплантацию на ранних стадиях заболевания, исход будет лучше, чем у пациентов, которые проходят ее позднее. Со временем все варианты лечения ММ становятся менее эффективными, особенно при рецидивах.

Достижение полной ремиссии также приводит к лучшему исходу заболевания. Но полная ремиссия не означает излечение — у пациентов с ММ всегда присутствует минимальная остаточная болезнь, поэтому важно как можно дольше не прерывать терапию даже при полном ответе на нее.

Каковы наилучшие варианты лечения для молодых пациентов? Отвечая на этот вопрос, профессор А. Palumbo отметил, что таким пациентам сегодня предлагаются трехкомпонентные схемы лечения: комбинация на основе бортезомиба, например VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон, четыре 21-дневных курса), затем производится мобилизация стволовых клеток и аутологическая трансплантация (по мнению

докладчика, тандемная трансплантация является наилучшим вариантом), далее проводится терапия мелфаланом. После этого — консолидация с помощью трехкомпонентной схемы (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) от 2 до 4 курсов, и впоследствии поддерживающая терапия леналидомидом.

Для пожилых пациентов сегодня рассматривается новый стандарт — сочетание леналидомид и дексаметазон, которое у этой категории больных столь же эффективно или даже эффективнее трехкомпонентной схемы. Бортезомиб не должен применяться чаще, чем 1 раз в неделю, поскольку такой подход снижает риск развития периферической нейропатии, не приводя к снижению эффективности лечения. У пожилых пациентов терапия должна быть как можно более продолжительной, поскольку это повышает ВБП.

У пациентов с низким функциональным статусом в возрасте до 65 лет показана аутологическая трансплантация, в 65-75 лет — трехкомпонентная схема лечения с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию. Пациентам старше 75 лет или более молодым с выраженной сопутствующей патологией рекомендуется применять двухкомпонентную схему лечения и сокращать дозы препаратов. Существует еще одна стратегия для таких пациентов: проведение четырех курсов терапии с применением двухкомпонентной схемы с последующим переходом на трехкомпонентную схему при условии отсутствия выраженных побочных эффектов.

«Терапия спасения» предполагает проведение трансплантации у молодых пациентов, у остальных — последовательная смена препаратов в составе схем лечения. При развитии рецидива может быть эффективно предшествующее лечение, если пациент был к нему чувствителен, но также необходимо учитывать возможное наличие сопутствующей патологии, которая повышает токсичность «терапии спасения».



В прямом телемосте со Швейцарией выступил научный директор Института онкологии Южной Швейцарии (г. Беллинзона) профессор **Franco Cavalli**, который рассказал о современных подходах к лечению фолликулярной лимфомы (ФЛ) и MALT-лимфомы, в том числе обсудил вопрос, насколько агрессивным должно быть лечение у разных категорий пациентов. По его словам, при отсут-

ствии симптомов ФЛ рекомендовано выжидающее наблюдение. Последние исследования показывают, что медиана ОВ пациентов, получивших терапию после выжидающего наблюдения равна или даже превышает таковую у пациентов, получивших терапию до появления симптомов. При необходимости назначения лечения — ритуксимаб в сочетании с леналидомидом обеспечивает преимущества по сравнению с монотерапией ритуксимабом. Режим R-СНОР в первой линии терапии применяется в том случае, если требуется достижение быстрого ответа. Поддерживающая терапия ритуксимабом рекомендуется при ФЛ. В случае рецидива важно рассматривать возможность проведения трансплантации. При наличии сомнений в целесообразности трансплантации учитывают прогностические факторы и предпочтения пациента. Развитие таргетной терапии позволяет надеяться, что лечение без применения химиопрепаратов может стать реальностью.

Говоря о MALT-лимфоме, профессор F. Cavalli процитировал консенсус Европейской группы по изучению лимфом желудочно-кишечного тракта (EGILS), согласно которому эрадикационная терапия против *Helicobacter pylori* должна назначаться всем пациентам с распространением на желудок, независимо от стадии заболевания и наличия инфекции. Для достижения ответа может потребоваться 12 мес или более. При лимфомах с мутацией t(11;18) и вовлечением лимфоузлов маловероятно достижение регресса опухоли после эрадикационной терапии.

ХТ и ритуксимаб эффективны у пациентов с MALT-лимфомой на всех стадиях. Эффективность ритуксимаба при MALT-лимфоме выше у пациентов, ранее не получавших ХТ: по данным А. Conconi и соавт. (2003), общий ответ при назначении ритуксимаба в первой линии составляет 87%, полный ответ — 48% (у леченных пациентов — 45% и 36% соответственно). Лучевая терапия (30 или 40 Гр в 15-20 фр. с использованием современных методов облучения) и ХТ обладают доказанным терапевтическим потенциалом; нет убедительных доказательств в пользу одного из этих методов. Дальнейший прогресс в терапии связывают с включением пациентов в новые исследования.

Ежегодные конференции с участием мировых экспертов помогают украинским специалистам быть в курсе последних новостей, узнавать о многих научных открытиях еще до публикации окончательных результатов исследований. К сожалению, не все препараты, о которых рассказали зарубежные специалисты, зарегистрированы в Украине, а возможности проведения трансплантации ограничены. В то же время без активного профессионального общения, знания мировых стандартов терапии, как и без укрепления международного сотрудничества, развитие украинских подходов к лечению ЛПЗ представляется невозможным.

Подготовила Катерина Котенко

3

Трастузумаб для подкожного введения при HER2-положительном раке молочной железы: доказательная база и практический опыт в 7 клинических центрах Германии

Таргетная анти-HER2 терапия моноклональным антителом трастузумаб (Герцептин®) на сегодня является стандартным лечением пациентов с ранним и метастатическим раком молочной железы (РГЖ), положительным по рецепторам эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Пациенты с РГЖ ранних стадий получают трастузумаб в качестве адъювантной терапии длительностью 1 год. У больных с метастатическим РГЖ лечение трастузумабом обычно продолжается до прогрессирования заболевания или дольше.

Еще недавно трастузумаб назначался только внутривенно. Доза препарата определялась в зависимости от массы тела пациента. Чтобы достичь быстрого насыщения рецепторов HER2, лечение начинали с более высокой нагрузочной дозы, после чего препарат назначался в более низкой дозе для поддержания терапевтического уровня трастузумаба в крови.

В августе 2013 г. стала доступной подкожная (п/к) форма трастузумаба, предназначенная для лечения пациентов с HER2-положительным РГЖ. Трастузумаб для п/к введения назначается в фиксированной дозе 600 мг (независимо от массы тела пациента) в фиксированном объеме 5 мл, при этом нагрузочная доза не требуется. Введение препарата занимает не более 5 мин, тогда как на инфузию внутривенного (в/в) трастузумаба требуется 90 мин при назначении нагрузочной дозы и 30 мин при последующих инфузиях. Длительность наблюдения за пациентом после введения обеих форм трастузумаба одинаковая.

В данной статье рассмотрены результаты основных исследований с п/к трастузумабом и представлен опыт использования препарата в 7 клинических центрах Германии за период 18 мес.

Разработка п/к формы трастузумаба

Инъекционный объем п/к трастузумаба составляет 5 мл. Введение объемов >2 мл обычно является болезненным и ограничивается физиологией внеклеточного матрикса подкожной ткани. Объединение трастузумаба с recombinant гиалуронидазой человека (rHuPH20) позволяет временно устранить этот барьер (который состоит из волоконистых белков, гиалуроновой кислоты, гликозаминогликанов и других сложных линейных полисахаридов), что обеспечивает легкость и безболезненность п/к введения трастузумаба.

Чтобы максимально упростить назначение и исключить ошибки, связанные с выбором дозировки, для п/к трастузумаба была разработана фиксированная доза, не зависящая от массы тела пациента. Назначение фиксированной дозы 600 мг позволяет поддерживать достаточную концентрацию в крови и насыщение рецепторов HER2 уже с первого цикла лечения.

В исследовании III фазы HannaH 596 пациентов с HER2-положительным метастатическим местнораспространенным РГЖ в дополнение к неoadъювантной химиотерапии получали трастузумаб п/к в фиксированной дозе 600 мг (n=297) или трастузумаб в/в (8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг) (n=299) 1 р/3 нед. Сывороточная концентрация препарата непосредственно перед хирургическим вмешательством составила 69,0 нг/мл в группе п/к введения и 51,8 нг/мл в группе в/в введения. Полная патологическая ремиссия была достигнута у 45,4 vs 40,7% пациентов соответственно. По частоте неблагоприятных событий ≥3 степени группы не различались.

Анализ результатов исследования, представленный на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2015 г., показал, что достижение полной патологической ремиссии, определяемой как отсутствие инвазивных опухолевых клеток в молочной железе и в подмышечных лимфоузлах, ассоциировалось с достоверно высшей выживаемостью без событий независимо от способа введения трастузумаба.

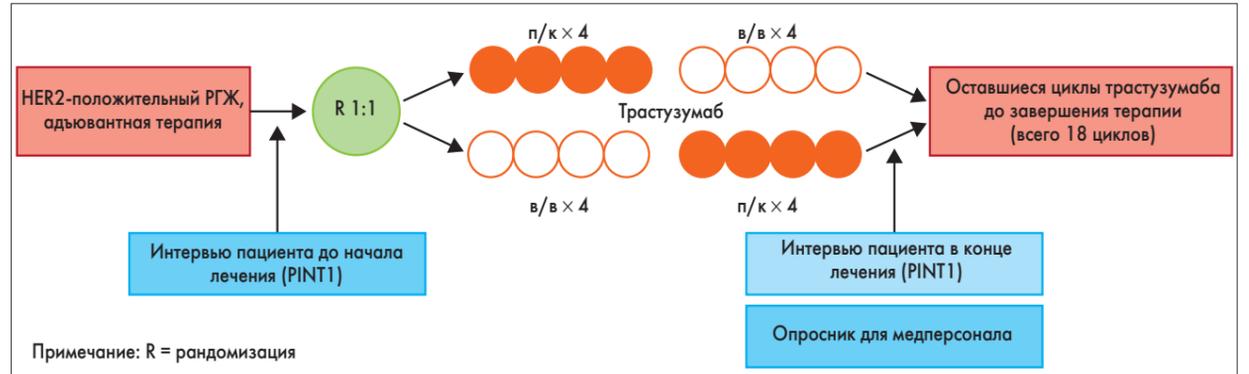


Рис. 1. Дизайн исследования PefHer

В настоящее время профиль безопасности трастузумаба для п/к введения оценивается в исследовании SafeHer, международном клиническом исследовании III фазы с участием 2500 пациентов с РГЖ ранних стадий, разделенных на две группы для применения трастузумаба п/к при помощи медперсонала (обычные шприц и игла) либо самостоятельно (одноразовый предварительно наполненный шприц).

Исследование PefHer: опыт пациентов и медперсонала

В исследовании PefHer оценивали предпочтение пациентами п/к или в/в формы трастузумаба, а также удовлетворенность медперсонала обоими вариантами терапии. Кроме того, изучали, какой способ п/к введения трастузумаба, по мнению пациентов, более предпочтителен: с использованием обычного шприца или одноразового предварительно наполненного шприца; а также затраты времени и ресурсов, соответствующих каждому методу применения.

После завершения операции и химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) пациентов (n=488) рандомизировали на 2 группы. Пациенты группы А (n=245) получали адъювантную терапию, состоящую из 4 циклов трастузумаба п/к (600 мг каждые 3 нед) и затем 4 циклов трастузумаба в/в (6 мг/кг каждые 3 нед). В группе Б (n=243) последовательность п/к и в/в назначения была обратной.

Пациенты также были разделены на две когорты. В 1 когорте трастузумаб вводился п/к с помощью одноразового инъекционного устройства, во 2 когорте применялся обычный шприц. После 8 циклов трастузумаб вводили в/в пациентам 1 когорты и в виде п/к инъекций больным 2 когорты. Всего пациенты обеих когорт получили 18 циклов терапии трастузумабом (рис. 1).

Результаты показали, что подавляющее большинство пациентов предпочли п/к способ введения трастузумаба – 88,9%, в то время как в/в способ – только 9,6% (p<0,0001); 1,5% не смогли отдать предпочтение тому или иному методу (рис. 2). Значительное преимущество п/к трастузумаба не зависело от последовательности назначения (п/к → в/в или в/в → п/к). В качестве наиболее

Таблица 1. Основные причины предпочтений пациентов	
Причины	n (%)
Предпочтение п/к пути введения; n=756 причин, отмеченных 415 пациентами	
Экономия времени	375 (80,3)
Менее выраженные болевые ощущения, дискомфорт и/или побочные эффекты	160 (34,3)
Легкость введения	62 (13,3)
Удобство для пациента	57 (12,2)
Проблемы с в/в введением	51 (10,9)
Менее выраженные стресс и тревога	35 (7,5)
Другие	20 (4,3)
Предпочтение в/в пути введения; n=64 причины, отмеченные 45 пациентами	
Менее выраженные реакции в месте введения (боль, отек, раздражение и др.)	33 (7,1)
Другие / затруднились указать причину	10 (2,1)
Психологические причины	9 (1,9)
Ощущаемая более высокая эффективность	6 (1,3)
Обстановка / медперсонал	5 (1,1)
Экологические причины	1 (0,2)

важных причин выбора п/к формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и менее выраженные болевые ощущения (34,3%) (табл. 1).

При опросе медперсонала было установлено, что 77% предпочли п/к путь введения, 3,0% – в/в форму и 20% не имели предпочтений относительно способа введения препарата.

Исследование PreferHer-Time-and-Motion

В рамках клинического исследования PreferHer было проведено неинтервенционное субисследование PreferHer-Time-and-Motion, в котором собирали данные относительно времени, затрачиваемого пациентом и медперсоналом на назначение различных форм трастузумаба. В субисследовании приняли участие 17 клиник Канады, Дании, Франции, России, Испании и Швейцарии.

Полученные результаты существенно отличались в разных странах, однако во всех клиниках наблюдалась значительная экономия времени пациента при использовании п/к трастузумаба. В среднем каждая манипуляция длилась на 34-95 мин меньше по сравнению с в/в введением (рис. 3). При лечении 10 пациентов в год экономия времени составила от 103 ч (Россия) до 248 ч (Швейцария) для п/к vs в/в трастузумаба.

Активное время медперсонала включало сумму времени, затрачиваемого на все задачи, связанные с подготовкой и введением трастузумаба. По этому показателю п/к трастузумаб также продемонстрировал значительные преимущества: экономия времени при проведении

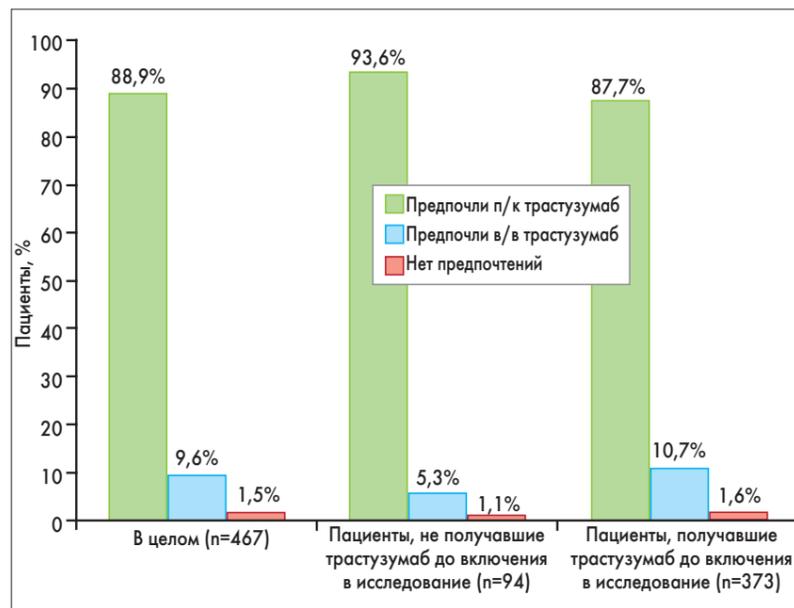


Рис. 2. Предпочтения пациентов относительно пути назначения трастузумаба

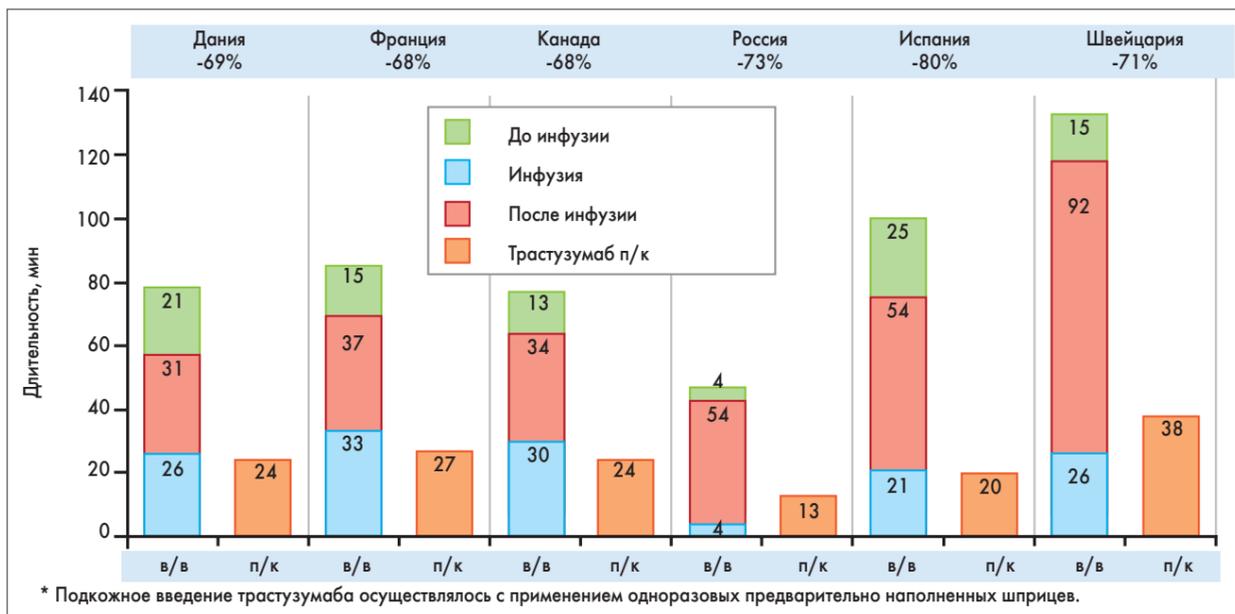


Рис. 3. Время, затрачиваемое на введение трастузумаба

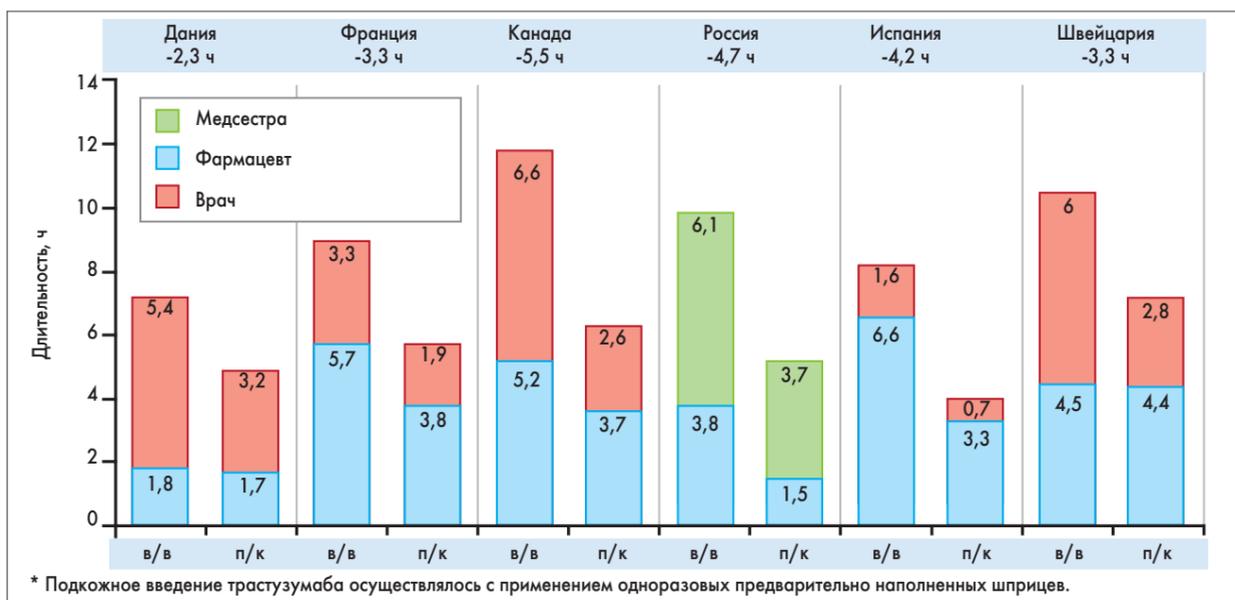


Рис. 4. Время, затрачиваемое на назначение трастузумаба пациенту в год

1 манипуляции составила 7,4-18,7 мин, при проведении 18 циклов для 1 пациента (1 год терапии) – 2,3-5,5 ч (рис. 4).

Временные затраты пациента и медперсонала при использовании п/к трастузумаба были ниже для обоих методов (с помощью обычного шприца или одноразового инъекционного устройства).

В субисследованиях также было установлено, что переход с в/в на п/к форму препарата сопровождался значительными преимуществами для пациента, среднего медперсонала, врачей и клинического центра в целом, при этом наибольшую пользу получали пациенты.

Реальный клинический опыт применения п/к трастузумаба в Германии

Во всех 7 клинических центрах, принявших участие в проекте, основной причиной для перехода на п/к трастузумаб была потенциальная польза для пациентов. Существенным мотивационным фактором также стали результаты исследований HannaH и PrefHer.

В каждом центре лечение ежегодно проходили 100-600 больных с РГЖ ранних стадий и 20-180 пациентов с метастатическим РГЖ.

Выбор времени посещения клиники для введения трастузумаба был более гибким для п/к формы. В некоторых центрах визиты назначали строго в послеобеденное время.

Рекомендованная доза п/к трастузумаба составляла 600 мг независимо от массы тела пациента. Препарат назначали каждые 3 нед; на 1 введение тратилось 2-5 мин. В одних центрах введение препарата осуществляла медсестра, в других – врач или медсестра в зависимости от присутствия на рабочем месте.

Кроме пациентов – участников клинических исследований, за некоторыми исключениями всем больным предлагали выбрать один из способов введения трастузумаба. В трех центрах в/в назначение по схеме 1 р/нед осуществляли у пациентов высокого риска с сердечно-сосудистыми факторами риска; в одной клинике пациентам с дерматологическими заболеваниями, такими как псориаз, не рекомендовали п/к путь введения.

Во всех центрах предпочтение отдавали п/к трастузумабу в случаях, когда отсутствовала необходимость в одновременном назначении других препаратов.

Пациенты, получавшие химиотерапию или препараты моноклональных антител для в/в введения, обычно получали в/в трастузумаб, особенно при уже установленном

центрально венозном катетере. В трех клиниках была поставлена задача перевести всех пациентов, получавших в/в трастузумаб, на трастузумаб для п/к введения, при этом в подавляющем большинстве случаев больные предоставили свое согласие.

Приверженность пациентов к п/к трастузумабу была высокой во всех 7 клинических центрах. Большинство пациентов (70-90%) отдали предпочтение п/к способу введения. Практически во всех случаях при переходе на п/к трастузумаб были получены положительные отзывы, и комплаенс был очень высок. Важным преимуществом п/к формы препарата, по мнению пациентов, был более гибкий выбор времени посещения клиники, что облегчало интеграцию терапии в повседневную жизнь (например, введение препарата можно было осуществить утром до работы). Клиники отметили рост количества пациентов, активно интересующихся п/к трастузумабом, вероятно, благодаря обмену информацией в самих учреждениях и на интернет-форумах.

Опыт применения п/к трастузумаба по отзывам медперсонала также был позитивным. Большинство опрошенных отметили более легкое введение п/к трастузумаба и большую гибкость в назначении визитов пациента в клинику. Последнее преимущество позволяло минимизировать переработки и поддерживать стабильность фонда заработной платы.

Обсуждение

Опыт применения п/к трастузумаба в 7 клинических центрах во многих аспектах отражает результаты исследования PrefHer. Пациенты явно предпочитали п/к введение препарата. Большинство пациентов ранее получали в/в трастузумаб в комбинации с химиотерапией и, следовательно, имели возможность сравнить два пути введения. Как было продемонстрировано в субисследовании Time-and-Motion, п/к трастузумаб обеспечивает существенную экономию времени пациентов. Кроме того, пациенты отметили большую гибкость в выборе времени посещения клиники, что позволяло им жить более полноценной жизнью, пребывая на долгосрочной системной противоопухолевой терапии.

Общая оценка клинических центров, использовавших п/к трастузумаб в течение 1 года и дольше, была положительной (табл. 2). Ожидания медперсонала относительно большей гибкости в проведении терапии полностью оправдались. Очевидно, наибольшими достижениями

Таблица 2. Общая оценка «за» и «против» перехода с в/в на п/к или пероральный путь назначения

За	Против
Для пациента	
<ul style="list-style-type: none"> Экономия времени Гибкость в выборе времени визита в клинику Терапию легче интегрировать в повседневную активность Оригинальное действующее вещество с доказанной эффективностью и хорошо изученным профилем безопасности Отсутствие риска ошибочного выбора дозы Эквивалентные эффективность и переносимость п/к и в/в трастузумаба 	<ul style="list-style-type: none"> Лучший контроль при использовании в/в трастузумаба при назначении терапии пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском
Для медперсонала	
<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие риска ошибочного выбора дозы Отсутствие отходов Гибкость в выборе времени визита в клинику Уменьшение нагрузки на клинику в пиковые часы Предотвращение переработок Уменьшение значимости недостатка персонала Освобождение возможностей для в/в терапии Конкурентное преимущество над другими клиниками, которые не предлагают своим пациентам выгоды п/к назначения трастузумаба 	<ul style="list-style-type: none"> В целом затраты рабочего времени одинаковые независимо от пути введения Реимбурсация п/к трастузумаба ниже

можно считать явные преимущества для пациентов и их более высокую удовлетворенность лечением. Трастузумаб для п/к введения предоставляет клиникам больше пространства для маневра, позволяя гибко выбирать время для визитов даже в случае нехватки персонала. Это имеет огромное значение, поскольку ряд факторов, таких как усложнение противоопухолевой терапии, недостаток квалифицированных кадров и жесткое регулирование рабочего времени, затрудняют оказание амбулаторной онкологической помощи.

Для клинических центров еще одной причиной перехода на п/к трастузумаб является безопасность. Фиксированная доза снижает риск ошибок в выборе дозировки. Кроме того, при терапии п/к трастузумабом используется оригинальное действующее вещество с доказанной эффективностью и хорошо изученным профилем безопасности.

В условиях реальной клинической практики п/к и в/в трастузумаб не различались по эффективности и переносимости; частота серьезных неблагоприятных событий при переходе на п/к путь введения не увеличилась.

Основной проблемой на сегодня является потребность в более честной системе реимбурсации. Все больше современных противоопухолевых препаратов назначаются перорально или подкожно, что, очевидно, занимает меньше времени по сравнению с в/в инфузией. Однако при использовании пероральных или п/к препаратов также необходимы значительные временные затраты среднего медперсонала и врачей, включающие консультирование пациентов и мониторинг побочных эффектов, которые в настоящее время не подлежат реимбурсации. Клинический центр, предлагающий своим пациентам более комфортный вид лечения, не должен испытывать из-за этого финансовых проблем только потому, что текущая политика реимбурсации не подразумевает адекватного возмещения затрат на этот сервис. По данным на декабрь 2014 г., назначение п/к трастузумаба едва достигло 14,0% всего количества препарата, назначаемого в Германии. За аналогичный период соответствующий показатель во Франции составил 23,7%, в Великобритании – 60,1%, а в Швеции – 76,4%. Онкологическая служба и система реимбурсации в этих странах отличаются от таковых в Германии. Очевидно, существует ряд причин неравного принятия новых методов терапии трастузумабом, несмотря на доказанную эффективность и предпочтения пациентов. Однако эти цифры также свидетельствуют о том, что доступ пациентов к современным противоопухолевым препаратам в значительной степени зависит от существующей системы реимбурсации.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Jackisch C., Muller V., Dall P. et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Jun;75(6):566-573.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Miao-zhen Qiu, Xiao-li Wei, Dong-sheng Zhang et al.

Эффективность и безопасность капецитабина в качестве непрерывной терапии в составе первой линии химиотерапии с использованием оксалиплатина и капецитабина у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка: проспективное наблюдение

Значение непрерывной терапии (поддерживающей терапии) после химиотерапии (ХТ) первой линии было показано при раке легких и колоректальном раке, однако при раке желудка (РЖ) все еще нуждается в изучении. В данном исследовании, проведенном в Китае, оценивали эффективность и безопасность непрерывной комбинированной терапии капецитабином 6 циклов режима XELOX у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка и нейропатией 2 степени или выше. В группе непрерывной терапии медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,4 мес по сравнению с 7,1 мес для пациентов, не получивших непрерывной терапии. Многовариантный анализ показал, что для пациентов с распространенной аденокарциномой желудка непрерывная терапия капецитабином является независимым прогностическим фактором. Режим терапии XELOX-X показал эффективность у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка, которые страдали от нейропатии 2 степени или выше.

Во всем мире рак желудка ежегодно диагностируется приблизительно у 1 млн человек, что делает его вторым наиболее распространенным онкологическим заболеванием и третьей ведущей причиной онкологической смертности в Китае. По сравнению с наилучшей поддерживающей терапией/симптоматической терапией, паллиативная ХТ подтвердила свою эффективность в виде увеличения общей выживаемости и улучшения качества жизни у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка. Режим XELOX подтвердил свою безопасность и эффективность у пациентов с аденокарциномой желудка. Согласно руководству Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), рекомендация по поводу сочетания оксалиплатина с фторпиримидином (5-фторурацил или капецитабин) при метастатическом или местно распространенном РЖ относится к категории доказательности 2В. Основным побочным эффектом, ограничивающим использование оксалиплатина, является дозозависимая периферическая нейропатия. Роль непрерывной терапии при поздних стадиях РЖ по-прежнему недостаточно изучена. Капецитабин является пероральным фторпиримидином, который демонстрирует активность и приемлемую переносимость в исследованиях 3 фазы у больных РЖ как в паллиативной, так и в адьювантной ХТ. «Идеальный» препарат для непрерывной/поддерживающей терапии должен отвечать следующим условиям: (1) безопасность, (2) финансовая доступность, (3) неинвазивный путь доставки в организм и (4) эффективность. Соответствующий всем вышеперечисленным условиям капецитабин является одним из кандидатов для проведения непрерывной терапии. Целью текущего исследования стала оценка эффективности и безопасности капецитабина при проведении непрерывного лечения в составе ХТ первой линии у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка.

Пациенты

В январе 2008 г. и декабре 2009 г. были проспективно отобраны пациенты с аденокарциномой

желудка, получавшие в первой линии ХТ режим XELOX.

Пациенты были включены в исследование на основании следующих критериев:

- подтвержденный патологоанатомически и методами медицинской визуализации диагноз распространенной аденокарциномы желудка;
- наличие данных динамического наблюдения;
- 6 циклов XELOX в качестве первой линии ХТ и ответ на нее в виде прекращения прогрессирования заболевания;
- развитие периферической нейропатии 2 степени или выше;
- наличие, по крайней мере, одного измеримого очага поражения диаметром 10 мм с использованием спиральной КТ;
- ожидаемая продолжительность жизни как минимум 3 мес.

Критерии исключения:

- беременность или лактация, или детородный возраст с положительным результатом теста на беременность исходно; у женщин в постменопаузе аменорея должна была продолжаться как минимум 12 мес (чтобы исключить репродуктивность);
- отсутствие целевого поражения;
- отсутствие КТ-исследования;
- предшествующая системная терапия (например, цитотоксическая ХТ или другое злокачественное заболевание в анамнезе за последние 5 лет (исключение составляют: излеченные базальная карцинома кожи и рак шейки матки in situ), а также активная/пассивная иммунотерапия распространенного или метастатического заболевания);
- прогрессирование заболевания во время первой линии ХТ;
- анамнез либо признаки заболеваний центральной нервной системы (например, первичная опухоль головного мозга или любые метастазы в головной мозг) при физикальном обследовании.

Определение стадии опухоли проводилось на основании классификации TNM 7-й редакции. В окончательном исследовании приняли участие 286 больных, из них 64 пациента получали капецитабин в качестве непрерывной терапии (группа А) и 222 пациента – без таковой (группа В).

Лечение

Все пациенты, включенные в исследование, получали режим XELOX в первой линии терапии: капецитабин в дозе 2000 мг/м²/день – в течение 2 недель и оксалиплатин в дозе 130 мг/м² в виде внутривенной инфузии – в первый день цикла. Комбинированная терапия повторялась каждые 3 недели в течение 6 циклов. После такой терапии у всех пациентов развилась периферическая нейропатия 2-й степени или выше. Далее пациентам предложили принять решение в отношении дальнейшей стратегии: наблюдение или продолжение терапии капецитабином. В результате 64 пациента продолжали получать терапию капецитабином (2000 мг/м²/день в дни с 1 по 14 каждые 3 недели) до начала прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Характеристики пациентов

Исходные характеристики всех пациентов представлены в таблице. Средний возраст пациентов группы А составил 54 года (диапазон 24-74 года), группы В – также 54 года (диапазон 19-82 года). У 216 (75,5%) больных оценивался статус рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), у 35 (16,2%) пациентов выявлена гиперэкспрессия HER2. Последняя определялась как иммуногистохимический показатель (ИHC)++ и положительный результат FISH, либо ИHC+++ . Поскольку показание для назначения трастузумаба при распространенном РЖ с гиперэкспрессией HER2 было утверждено только в 2010 г., в этом исследовании пациенты с HER2-гиперэкспрессией не получали лечения трастузумабом. Между группами А и В не наблюдалось значительных различий по всем основным клиническим признакам (табл.).

Лечение

В среднем пациенты получили 4 дополнительных цикла терапии капецитабином (от 2-х до 12-ти циклов). Во время первой линии химиотерапии 6 из 64 (9,4%) пациентов (группа А) и 20 из 222 (9,0%) пациентов (группа В) редуцировали дозы. Вследствие побочных явлений, связанных в основном с миелосупрессией, у 21 (32,8%) пациента из группы А и у 79 (35,6%) из группы В лечение было отложено. В фазе непрерывной терапии 5 (7,8%) пациентам из группы А были уменьшены дозы.

Таблица. Клинические характеристики 286 пациентов с аденокарциномой желудка

	Исследуемая группа (%)	Группа без поддерживающей терапии	p
Пол			
Мужской	40	131	0,616
Женский	24	91	
Возраст			
Диапазон	24-72	19-82	0,688
Медиана	54	54	
Гистологический подтип			
Благоприятный + промежуточный	27	69	0,097
Неблагоприятный + перстневидные клетки	37	153	
Локализация опухоли			
Проксимальная	30	103	0,946
Дистальная	34	119	
Тип метастазов			
Синхронные	39	173	0,231
Метахронные	25	49	
Сайт метастазирования			
Печень	16	51	0,083
Костная ткань	6	32	
Полость таза	35	118	
Отдаленные лимфоузлы	17	24	
Другие	18	47	
Ответ на ХТ			
ПО	1	1	0,638
ЧО	29	99	
СЗ	34	121	
Статус HER2			
Отрицательный	52	199	0,071
Положительный	12	23	

ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания

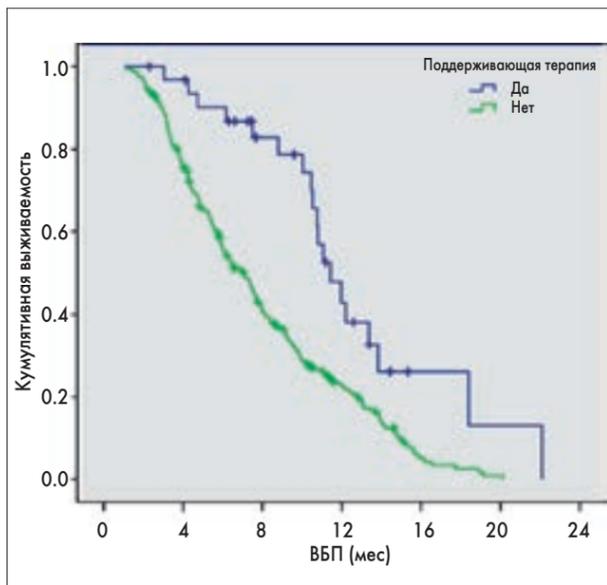


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с аденокарциномой желудка в зависимости от поддерживающей терапии

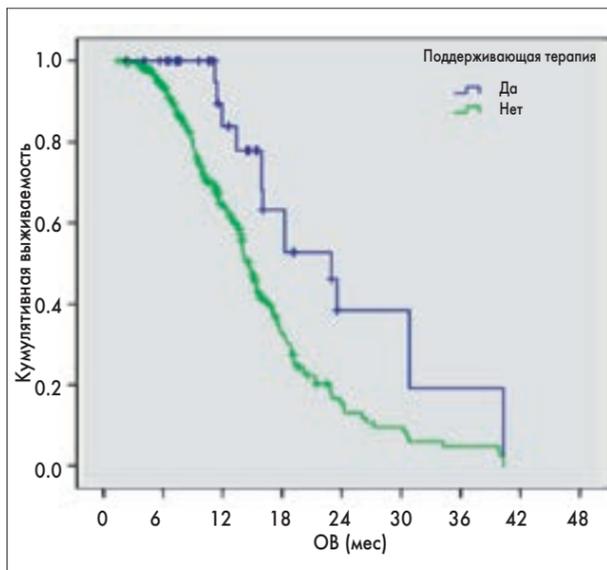


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой желудка в зависимости от поддерживающей терапии

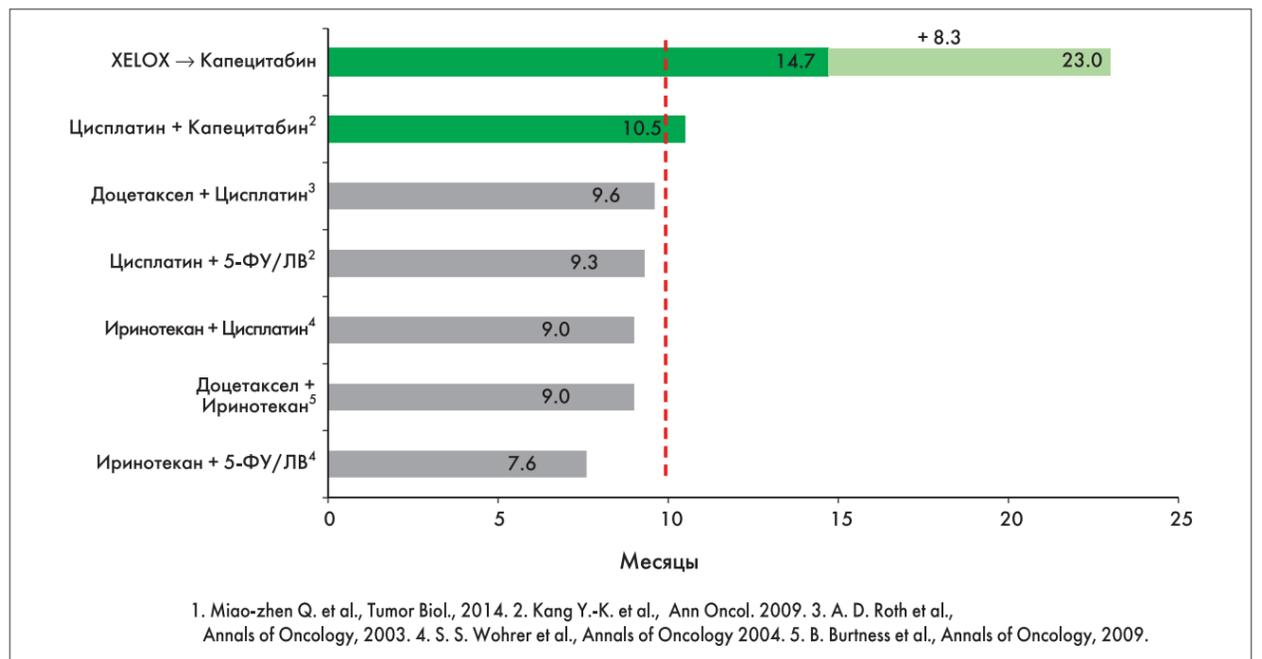


Рис. 3.

Эффективность

В фазе первой линии ХТ у 1 больного достигнут полный ответ (ПО); у 29 пациентов – частичный ответ (ЧО); и у 34 пациентов из группы А – стабилизация заболевания (СЗ). 1 пациент из группы В также достиг ПО, 99 – ЧО и 121 – СЗ. В группах А и В уровень ответа составил 46,9 и 45,0% соответственно. Медиана наблюдения составила 13,5 мес (диапазон 3,5-40,3 мес), медиана ВВП – 11,4 мес (95% ДИ 10,2-12,6 мес) – в группе А и 7,1 мес (95% ДИ 6,1-8,0 мес) – в группе В (рис. 1). Медиана ОВ составила 23,0 мес (95% ДИ 16,5-29,5 мес) – в группе А и 14,7 мес (95% ДИ 13,6-15,7 мес) – в группе В, $p < 0,001$ (рис. 2).

Впоследствии 23 (35,9%) пациента из группы А и 83 (37,4%) пациента из группы В получали последующие линии ХТ, в том числе режимы на основе таксанов или иринотекана.

Обсуждение

В данном исследовании предпринята попытка оценить эффективность и безопасность капецитабина в непрерывной терапии в продолжение режима XELOX у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка. При медиане наблюдения 13,5 мес медиана ВВП составила 11,4 мес, медиана ОВ – 23,0 мес в группе А; достигнутые показатели значительно выше чем в группе В, где они составили соответственно 7,1 и 14,7 мес. Многовариантный анализ подтвердил, что непрерывная терапия капецитабином является независимым прогностическим фактором.

В настоящее время в Китае режим XELOX является стандартом первой линии терапии для пациентов с распространенным РЖ. Обычно рекомендуется, чтобы пациенты получили 8 циклов режима XELOX. Однако, из-за развития нейропатии, связанной с кумулятивной дозой оксалиплатина, большинство пациентов не переносят 8 циклов. До настоящего времени не существовало достаточно данных в пользу применения непрерывной терапии в составе первой линии ХТ.

Ценность применения непрерывной терапии в составе ХТ в первой линии была подтверждена при лечении пациентов несколькими видами солидных опухолей, особенно при раке легкого и колоректальном раке. Несколько смешанных исследований продемонстрировали, что пациенты с мелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), достигающие объективного ответа или стабилизации заболевания, вероятно, получают преимущества от некоторых видов поддерживающего лечения.

В качестве кандидатов на роль средств для непрерывной/поддерживающей терапии НМКРЛ рассматривались: (1) один из агентов в ХТ первой

линии; (2) новый цитотоксический агент с более низкой токсичностью; (3) таргетные препараты. Особенности препаратов, подходящих для непрерывного/поддерживающего лечения, являются эффективностью, удобство применения и оптимальный профиль безопасности. Нейропатия является одним из наиболее распространенных токсических эффектов оксалиплатина, которые ограничивают его дальнейшее использование. Результаты исследования OPTIMOХ2 представили важные доказательства того, что непрерывное/поддерживающее лечение является одной из эффективных стратегий снижения выраженности нейропатии, вызванной кумулятивным эффектом оксалиплатина.

Представленное исследование является первой попыткой оценить роль капецитабина в качестве агента для непрерывной терапии в продолжение применения режима XELOX в первой линии. Исследование показало, что непрерывное лечение капецитабином может продлить ВВП и ОВ у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка. Исследование также демонстрирует благоприятный профиль токсичности для непрерывной терапии. Все проявления токсичности были курабельными. Не выявлено какой-либо дополнительной токсичности в фазе «непрерывной терапии» по сравнению с фазой ХТ в первой линии. У большинства пациентов в исследовании отмечались только легкие проявления гематологической токсичности, ни одного случая фебрильной нейтропении отмечено не было. Не отмечено увеличение проявлений гематологической токсичности, связанных с продолжением терапии капецитабином. Большинство негематологических побочных явлений были от легкой до умеренной интенсивности, проявления 3 или 4 степени токсичности встречались у >10% пациентов в фазе первой линии ХТ и в фазе «непрерывной терапии». Наиболее распространенными проявлениями негематологической токсичности 3 или 4 степени были усталость (9,4%), потеря аппетита (6,3%), ладонно-подошвенный синдром (4,7%).

Благоприятный профиль безопасности и переносимости непрерывной терапии капецитабином в продолжение режима XELOX в первой линии предоставляет новые возможности для лечения пациентов с распространенной аденокарциномой желудка (рис. 3). Результаты этого исследования предоставляют важную информацию относительно новых перспектив непрерывного лечения капецитабином у пациентов с раком желудка.

Список литературы находится в редакции.

Источник: Tumor Biol. (2014) 35: 4369-4375.

Перевод с англ. Катерины Котенко

Опубликовано при поддержке ООО «Рош Украина»



ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України».

Нариси до ювілею

75

років виповнилося Інституту патології крові і трансфузійної медицини НАМН України (далі – інститут). Проведення VI з'їзду гематологів і трансфузіологів України, який відбувся 23-25 вересня

в м. Львові, було приурочене до ювілею.

Наукова та практична діяльність інституту спрямована на з'ясування механізмів виникнення і розвитку патологій крові, функціонування кровотворної та лімфоїдної систем, створення і впровадження сучасних методів діагностики, лікування та прогнозування перебігу цих захворювань. Тут займаються розробкою нових клінічних протоколів та настанов лікування хворих гематологічного профілю. Про діяльність інституту в напрямку лікування гематологічних захворювань – в наступному нарисі.



Найкраще, що нам дає історія, – це збуджуваний нею ентузіазм

Йоганн Вольфганг Гете

Інститут-ювіляр був заснований 5 травня 1940 року як філіал Київського інституту переливання крові та невідкладної хірургії. На жаль, через короткий термін після заснування його діяльність перервалася у зв'язку з початком Другої світової війни. Переживши складні часи, установа продовжила свою діяльність у липні 1944 року. Першим директором інституту став кандидат медичних наук Й.М. Сіомаш.

З часу заснування установи її діяльність, насамперед, була спрямована на організацію служби крові в західних областях України, створення матеріально-технічної бази для практичної та наукової роботи, підготовки кадрів з гематології та трансфузіології.

У 1964 році інститут перейменовано на Львівський науково-дослідний інститут гематології та переливання крові. З 1989 року він функціонував як філіал Київського науково-дослідного інституту гематології та переливання крові з огляду на єдність завдань цих двох наукових установ. У 1998 році інститут набув статусу самостійної установи і знову був перейменований у Львівський науково-дослідний інститут патології крові та трансфузійної медицини МОЗ України; у 2000 році за Постановою Кабінету Міністрів України він увійшов до складу Академії медичних наук. Остаточну сучасну назву та підпорядкування інститут набув у 2011 р. Тут сьогодні працює 288 співробітників, з них 142 у наукових підрозділах та 146 у практичних.

Вся його історія – це плеяда відомих вчених, створення потужних наукових шкіл, різноманіття напрямків досліджень та нестримний потяг до збільшення знань і навиків з єдиною метою – допомогти хворим. Це непростий шлях, адже до останнього часу більшість захворювань, якими займалася установа, мали поганий прогноз чи не підлягали вилікуванню. Сьогодні ситуація набагато більш оптимістична.

Масштаб лідера можна виміряти проблемами, за які він береться

Джон Максвелл

Починаючи з 1995 року установу очолює заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Василь Леонідович Новак** – головний спеціаліст МОЗ України (1997-2014 рр.) та НАМН України з гематології та трансфузіології, член Європейської та Американської асоціацій гематологів, співкоординатор Європейської школи трансфузійної медицини, член Координаційної ради СНД з трансфузійної медицини. Василь Леонідович широко відомий в Україні та за її межами як відданий своїй справі професіонал, науковець найвищого рівня та людина з активною громадянською позицією.

Професор В.Л. Новак зробив вагомий внесок у теорію та практику гематології, виробничої та клінічної трансфузіології, розвитку екстракорпоральних методів детоксикації, еферентної терапії, парентерального харчування.

У 1985 р. завдяки його зусиллям вперше в Україні заснований Центр гравітаційної хірургії крові (сьогодні – Регіональний центр гемаферезу), в якому проведений перший в СРСР лікувальний плазмаферез на вітчизняному фракціонаторі крові. Відтоді тут впроваджено в клінічну практику лікувальні цитаферези, фотоферези, плазмасорбції та інші екстракорпоральні методи детоксикації, розроблено апаратуру, технологію, методи фракціонування крові та екстракорпоральної обробки при різноманітних захворюваннях, досліджений процес апоптозу еритроцитів в нормі та вплив на нього різних медикаментозних засобів.

Зокрема, починаючи з 1991 р., професором В.Л. Новаком та кандидатом медичних наук М.Г.Курганом вперше в країнах СНД був розроблений і впроваджений новий метод лікування Т-клітинних лімфом шкіри – фотоферез. Для проведення операцій фотоферезу було розроблено обладнання і, відповідно, режими самої процедури. Цей метод у запропонованому виконанні виявився особливо ефективним у лікуванні I-II стадій грибоподібного мікозу.

Створений під керівництвом професора В.Л. Новака спосіб лікувального плазмаферезу поєднує цитаферез та плазмаферез в одному виконанні, що має клінічний та економічний ефекти. Лікувальний плазмаферез є ефективним у терапії синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, зумовленого внутрішньосудинним гемолізом різного генезу.

Сьогодні, окрім керівництва інститутом, професор В.Л. Новак очолює відділення екстракорпоральної гематології, яке спеціалізується на застосуванні еферентних методів для лікування різноманітних захворювань, включаючи хвороби крові та кровотворної і лімфоїдної системи.

В січні 2002 року на базі інституту створена і успішно працює кафедра гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Від моменту створення її очолював професор В.Л. Новак, з березня 2015 року обов'язки завідувача виконує доктор медичних наук, професор **Володимир Володимирович Орлик**. На кафедрі проводяться цикли спеціалізації та передатестаційної підготовки з трьох

спеціальностей – «гематологія», «трансфузіологія», «дитяча гематологія», а також цикли тематичного удосконалення з трансфузіології, діагностики і лікування анемії та геморагічних захворювань. Щороку тут проходять навчання понад 300 лікарів з усіх регіонів України.

Кров прекрасна, немов коштовний камінь

Гілберт Адер

Однією з засновників гематологічної школи інституту та головним спеціалістом з проблем гематології є доктор медичних наук, професор **Ярослава Іллівна Виговська**. За цим напрямком роботи ґрунтовно вивчаються епідеміологія і патогенез злоякісних захворювань крові, кровотворної та лімфоїдної системи; досліджуються імунні, цитогенетичні та молекулярно-генетичні аспекти пухлинної прогресії при гемобластазах, розробляються клінічні протоколи діагностики, прогнозування перебігу та лікувальної тактики при більшості гематологічних захворювань. Розроблено нові клінічні протоколи лікування, які постійно вдосконалюються та оновлюються.

Сьогодні відділення гематології з лабораторною групою – один з провідних підрозділів інституту, яке очолює доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Звенислава Володимирівна Масляк**. Клінічною базою наукового підрозділу є гематологічне відділення клініки інституту та 5-ї міської комунальної клінічної лікарні м. Львова.

Більшість наукових розробок цього підрозділу присвячені дослідженню процесів клональної еволюції мієлоїдних пухлин крові (мієлодиспластичний синдром, хронічна мієлоїдна лейкемія, Ph-негативні хронічні мієлопроліферативні неоплазії). Тут ведеться пошук нових діагностичних та прогностичних маркерів для моніторингу перебігу множинної мієломи та інших лімфоїдних неоплазій.

Крім того, пріоритетним напрямком є вивчення цитокінового профілю крові (васкулярний ендотеліальний фактор росту, фактор некрозу пухлини та його розчинені рецептори P55, P75, IL-6, еритропоетин, трансформуючий фактор росту бета тощо) з метою практичного застосування результатів для удосконалення програм моніторингу та лікування хворих на множинну мієлому, хронічну мієлоїдну та лімфоїдну лейкемію, мієлодиспластичний синдром.

У клінічному відділенні гематології щорічно проходять лікування понад 900 хворих на лейкемію та лімфоми, множинну мієлому та інші захворювання крові, кровотворної та лімфоїдної системи. Тут впроваджено у медичну практику цілу низку нових методів: бортезоміб-вмісні режими лікування множинної мієломи, схеми високодозової хіміотерапії при злоякісних лімфомах, режими лікування індолентних та агресивних лімфом ритуксимабом та бендамустином, лікування хронічної мієлоїдної лейкемії інгібіторами тирозинкінази. В тісній співпраці з фахівцями-трансплантологами центрів трансплантації м. Києва, Білорусі та Польщі у відділенні проводиться передтрансплантаційна підготовка хворих на множинну мієлому та лімфоми.



Відділення гематології з лабораторною групою

Впродовж 10 років відділення бере участь у міжнародних клінічних дослідженнях з вивчення нових препаратів та програм лікування за стандартами Належної Клінічної Практики, більшість яких уже зареєстрована в Європейському союзі та починає реєструватись в Україні. Це відкриває доступ пацієнтів до високоефективних методів лікування практично на рівні з провідними зарубіжними клініками.

Відділення дитячої гематології на даний момент очолює **Лілія Петрівна Мазур**. Співробітниками відділення вивчаються основні показники імунної системи у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію з урахуванням віку та статі, групи ризику, імунофенотипового підваріанту гемобластозу, режиму поліхіміотерапії, етапів лікування хвороби та термінів ремісії. Ці дослідження дозволяють пізнати механізми регенерації окремих ланок імунітету та з'ясувати біологічну роль імунокомпетентних клітин та інтерлейкінів у розвитку патологічних процесів на різних етапах гострої лімфобластної лейкемії у дітей.

Один з перспективних напрямків роботи відділення – вивчення стану ендокринної системи, яка першою в дитячому організмі реагує на зміни гомеостазу, що виникають внаслідок розвитку захворювання, а також при застосуванні протипухлинної терапії. Це розширює діапазон сучасних уявлень про ендокринні порушення у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, відкриває нові перспективи їх корекції.

У відділенні дитячої гематології надається високоспеціалізована медична допомога дітям з патологією крові, кровотворної та лімфоїдної системи.

Дослідник повинен мати безмежну віру – і при цьому все одно сумніватися

Клод Бернар

Цікаві дослідження та великий клінічний досвід накопичений інститутом в області розвитку хірургічних методів лікування. У хірургічній клініці інституту надається спеціалізована хірургічна допомога гематологічним хворим, впроваджено систему хірургічного лікування патології селезінки різноманітного походження. Розробляються покази і протипокази до хірургічних втручань, вивчаються імунологічні наслідки спленектомії, проблема гемофілії та інших спадкових і набутих коагулопатій.

Відділення хірургії та клінічної трансфузіології очолює доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Ігор Йосифович Євстахевич**. Під його керівництвом розроблені і впроваджені нові методи органозберігальних та малоінвазивних (відеохірургічних) операцій у гематологічних хворих. Активно вивчається роль селезінки в патогенезі первинних та вторинних автоімунних гемоцитопеній, з'ясовуються механізми лікувальної дії спленектомії з наступним аналізом віддалених клініко-гематологічних та імунологічних наслідків. Здійснюються пошуки шляхів підвищення ефективності операційного лікування різних хвороб крові, кровотворної та лімфоїдної систем (лімфоїдних та мієлоїдних неоплазій тощо). Ведеться пошук нових методів профілактики ускладнень аспленічного стану хворого після спленектомії з приводу як гематологічних захворювань, так і травми селезінки. Проводиться клінічне вивчення впливу на організм нових трансфузійно-інфузійних препаратів та компонентів крові, зокрема, створених в інституті. Розробляються методики інфузійно-трансфузійного забезпечення при хірургічних втручаннях, а також інфузійно-трансфузійної терапії шоку та гострої крововтрати.

В квітні 2014 р. на базі Інституту створена наукова лабораторія молекулярної генетики, яку очолює кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник **Мирослав Іванович Вороняк**.

Основний напрям діяльності лабораторії – розробка нових методик з'ясування причин патологічного стану, встановлення діагнозу та контролю ефективності лікування на рівні геномної ДНК/РНК за допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Лабораторія оснащена сучасним обладнанням. Дослідження здійснюються за допомогою ампліфікатора CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad). На даний час спеціалісти лабораторії займаються кількісним визначенням експресії гену BCR-ABL при хронічній мієлоїдній лейкемії. Висока чутливість методу дає змогу визначати аномальну ДНК в мізерно малих кількостях, що дозволяє виявляти неопластичні клітини на доклінічній стадії пухлинного процесу та проводити моніторинг лікування інгібіторами тирозинкінази. При Rh-негативних мієлопроліферативних неоплазіях проводять визначення точкової мутації V617F гену JAK2. Освоюються інші методики визначення мутацій генів методом ПЛР у реальному часі при гематологічних та онкологічних захворюваннях.

Основні напрямки наукової діяльності інституту

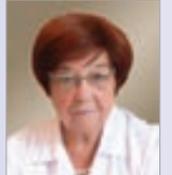
- Вивчення морфологічних, імунологічних, генетичних особливостей кровотворення, розладів його регуляції в нормі та при захворюваннях системи крові, кровотворної та лімфоїдної тканин, розробка нових методів їх профілактики, лікування і реабілітації, а також епідеміологічний моніторинг.
- Діагностика і лікування порушень системи зсідання крові.
- Створення нових інфузійно-трансфузійних засобів, в тому числі гемостатичної дії, з донорської крові та її компонентів, плазмозамінних засобів.
- Вдосконалення методів консервування крові та її компонентів.
- Опрацювання нових програм і методів інфузійно-трансфузійної терапії та парентерального харчування.
- Розробка та вдосконалення екстракорпоральних методів детоксикації та обробки крові.

Перспективи та пріоритети

- Діагностичне і прогностичне значення біологічних властивостей злоякісних клітин при мієло- та лімфоїдних неоплазіях.
- Розробка нових методів діагностики, схем і програм лікування для забезпечення надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хворим при захворюваннях крові, кровотворної та лімфоїдної систем, включаючи імунологічні та молекулярно-генетичні аспекти та застосування у них високодозової хіміотерапії з автотрансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин.
- Дослідження і впровадження відеохірургічних методів для діагностики і лікування гематологічних хворих.



В.Л. Новак



Я.І. Вигівська



З.В. Масляк

Благополуччя кожного союзу тримається аж на шести китах: з них перший – доля, інші п'ять – довіра

Марк Аврелій

Інститут підтримує тісні товариські та професійні зв'язки з гематологічною клінікою Ягеллонського університету (м. Краків) та кафедрою гематології Люблінської медичної академії, особливо з Польсько-Українським центром з трансплантації кісткового мозку, відкриття якого відбулося у 2004 році. За активної підтримки фахівців інституту проведено стажування науковців Інституту в науково-дослідних установах Польщі; практикуються консультації щодо лікувально-діагностичної тактики із спеціалістами Польщі, Італії, Ізраїлю, Росії, Білорусі, Великобританії.

практику впроваджені сумісні консультації та консилиуми щодо вибору лікувально-діагностичної тактики з гематологами Польщі, Ізраїлю, Росії, Великобританії.

Починаючи з 2009 року інститут продовжує брати участь у виконанні восьми багаточетових досліджень з лікування неопластичних захворювань гематологічного профілю та семи багаточетових досліджень з лікування гемофілії А, В та хвороби Віллебранда.

Минуле й сьогодні – наші засоби, лише майбутнє – наша ціль

Блез Паскаль

У 1995 р. фахівцями-гематологами інституту було створено благодійну організацію – Львівський обласний Фонд розвитку гематології. Протягом двох десятиріч він активно допомагає відділенню гематології в налагодженні наукових розробок, проведенні конференцій, виданні посібників та інформаційних матеріалів, а також підтримує пацієнтів, які того потребують. У найближчих планах фонду – допомога в організації на базі інституту центру трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

Слід зазначити: співпраця інституту з різними суспільними організаціями була і залишається дуже плідною. Зокрема, у 2014 р. членами «Ротарі-клуб Львів» підготований та узгоджений з органами влади м. Львова проект організації на базі інституту Центру трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, а у 2015 р. по цій програмі було придбане та передане установі необхідне медичне обладнання.

За погодженням з Івано-Франківською обласною державною адміністрацією, інститутом розроблено ескізний проект створення у м. Яремче спеціалізованого центру реабілітації хворих гематологічного профілю, який в майбутньому стане окремим структурним підрозділом інституту. Тут хворі, які перенесли трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин та деякі інші хірургічні втручання, зможуть тривало знаходитися під наглядом, проходити регулярну діагностику та отримувати профілактичне лікування. Це важливо, оскільки проведення трансплантації – це тільки частина справи. Не менш важливо запобігти відторгненню трансплантата, забезпечити пацієнту належну якість життя.

Сьогодні Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України – один з небагатьох провідних гематологічних центрів в нашій країні. Посидуючи великий досвід, добрі традиції та нестримне прагнення розвиватися, установа демонструє високий рівень наукової і практичної роботи. Залишається побажати інституту та всім його співробітникам успіхів у роботі, підтримки з боку держави, успішного впровадження всіх починань.

Підготувала **Катерина Котенко** за матеріалами, наданими ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Фото з архіву інституту



Відділення хірургії



Цитогенетичне дослідження

У 2002 році у м. Львові, вперше в Україні, під патронатом співкоординатора Європейської школи професора В.Л. Новака проведено Європейську школу трансфузійної медицини на тему «Кровозберігальна медицина і хірургія: абсолютна потреба безпеки автологічної і гомологічної донатії крові». Слід відзначити, що п'ять науковців інституту є активними членами Європейської асоціації гематологів (ЕНА): професор В.Л. Новак, доктор медичних наук З.В. Масляк, доцент В.Л. Матлан, кандидат медичних наук Л.М. Лукавський та кандидат медичних наук О.М. Цяпка.

З метою підвищення кваліфікації, лікарі інституту проходять стажування у науково-дослідних установах як в Україні, так і за її межами, зокрема в Польщі, Ізраїлі, Великобританії, Австралії. Наприклад, у 2003 році провідні лікарі-хірурги інституту В.Ф. Інденко та Ю.Л. Євстахевич проходили Європейські курси лапароскопічної хірургії в м. Парижі (Франція), де мали нагоду переймати досвід особисто у Президента Європейської Асоціації лапароскопічних хірургів Д. Якимовича, а у 2006 році – курси у м. Данді (Шотландія), за участю видатного лапароскопічного хірурга, професора Альфреда Кушієрі. Завідувач хірургічного відділення І.Й. Євстахевич у 2007 році, на запрошення американських фахівців відвідав м. Чикаго (США), де обмінювався досвідом з колегами клініки «Northwestern Memorial Hospital».

Починаючи з 2010 року інститут є членом «Європейської Лейкемічної Мережі» (European Leukemia Net, ELN), яка визнана провідною гематологічною організацією у медичній галузі Європейського Союзу. З 2013 р. розпочато співпрацю в рамках ELN з питання дослідження репродуктивної функції хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію. В поточну клінічну



VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины: основные итоги, решения и надежды

23-25 сентября 2015 г. во Львове состоялся VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины с международным участием, посвященный 75-летию ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины». На съезде обсуждались актуальные проблемы и перспективы развития профильных украинских служб. В работе съезда приняли участие 202 делегата и 157 приглашенных гостей, в том числе из Республики Беларусь, Италии и Индии. О первых результатах VI съезда рассказали ведущие специалисты отрасли.



Главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца **Сергей Викторович Клименко.**

— VI съезд гематологов и трансфузиологов Украины — это важное событие для профильной службы. Его целью стало объединение усилий работающих в гематологии специалистов для обсуждения общих проблем и перспектив развития отрасли. Последняя встреча подобного масштаба состоялась 7 лет назад, поэтому проведение данного съезда — действительно значимое событие для нашей страны.

Одним из наиболее важных вопросов была консолидация гематологического общества в рамках развития профессионального сообщества, что соответствует глобальным тенденциям в медицине Украины. На съезде ведущие специалисты обменялись профессиональным опытом и обсуждали вопросы усовершенствования диагностики и лечения больных.

Насущной проблемой украинской гематологической службы является несогласованность работы ее учреждений. Часть из них подчиняется МЗ Украины, часть — Национальной академии медицинских наук, остальные регулируются Национальной академией наук. Кроме этого функционируют учреждения частного сектора. Необходимость построения единой структуры гематологической службы активно обсуждалась не только на заседаниях съезда, но и в кулуарах. Создание единого медицинского пространства с эффективным взаимодействием всех его составляющих является актуальным для медицины Украины в целом и гематологии в частности. Сейчас этот вопрос обсуждается в контексте проведения национальных реформ. Существующая в последние годы модель на практике показала свои недостатки. На данный момент имеют место значительные сложности объединения в целостную эффективную структуру учреждений различного подчинения и с разными источниками финансирования. Общим было мнение участников съезда по поводу решения проблем отрасли, которые во многом зависят от соответствующих изменений на глобальном уровне.

В результате многочасовых обсуждений были намечены пути решения некоторых актуальных вопросов, в частности относительно диагностики гематологических заболеваний. Специалисты обсудили создание сети подразделений, которые будут работать над установлением одного диагноза, при этом подчиняясь разным структурам.

После съезда прошло не так много времени, но положительные изменения уже происходят. Одним из вопросов, которые обсуждались перед принятием резолюции, было усовершенствование нормативной базы, регулирующей лечение заболеваний. Сейчас гематологи активно работают над разработкой медико-технологической документации — протоколов лечения отдельных гематологических заболеваний. После съезда в МЗ Украины были подписаны приказы об утверждении новых протоколов, отвечающих современным стандартам диагностики и лечения хронического миелоидного лейкоза, миеломной болезни и железодефицитной анемии. Кроме того, были созданы рабочие группы для разработки протоколов лечения миелодиспластического синдрома и миелофиброза. Данные меры призваны повысить качество медицинской помощи нашим больным.

На съезде также обсуждались такие проблемы, как невозможность проведения некоторых диагностических процедур, которые необходимо как можно скорее внедрить в украинскую клиническую практику. Для решения этих вопросов уже сделаны конкретные шаги. Так, к концу этого года будет инициирована программа бесплатного тестирования уровня галактоманна у больных с подозрением на инвазивную грибковую инфекцию вследствие проведения химиотерапии. Поскольку данный тест планируется сделать бесплатным и доступным для всех пациентов, мы надеемся, что программа будет способствовать снижению смертности от осложнений химиотерапии.

В глобальном масштабе для развития онкогематологической службы важно построение правильной системы диагностики. В Украине сегодня существуют лаборатории, способные проводить морфологическую идентификацию гематологических заболеваний, осуществлять цитогенетические,

молекулярно-генетические и иммунологические исследования. Однако, в связи с ограниченным государственным финансированием, их доступность для пациентов ограничена. Поэтому для быстрой и эффективной постановки диагноза первоочередным заданием является объединение всех звеньев диагностики в одно целое и обеспечение лабораторий реагентами и расходными материалами.

Во время съезда состоялось несколько организационных мероприятий, в частности заседание проблемной комиссии Национальной медицинской академии наук МЗ Украины, совещания Службы крови Украины а также главных внештатных экспертов по специальности «Гематология» и др. Данные заседания были важны в ракурсе развития как организационных, так и научных аспектов. Например, было запланировано несколько диссертационных работ из Института патологии крови и трансфузионной медицины (г. Львов). Мы прослушали работы диссертантов, оценили актуальность затронутых тем, одобрили проведение двух исследований в рамках соискания научных степеней.

Подводя итоги съезда, мы отметили некоторые достижения в развитии отрасли. Совместными усилиями удалось добиться увеличения финансирования гематологической службы в рамках государственной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями, в частности на лечение пациентов онкогематологического профиля. Достигнуто эффективное взаимодействие между гематологической и онкологической службами, что очень важно по причине их финансирования в рамках одной государственной программы.

Значимым достижением является расширение в этом году списка препаратов, приобретаемых за государственные средства. В настоящее время в регионах существует возможность предоставления пациентам многих необходимых препаратов на бесплатной основе. Общественные организации и пациенты отмечают, что не имеют претензий к списку препаратов, которые закупаются МЗ Украины. Для нас это отрядный факт, подтверждающий положительную оценку обществом усилий МЗ по реорганизации процесса закупки медикаментов с целью сделать его прозрачным и свободным от коррупции. К пока еще не решенным проблемам относится финансирование терапии отдельных орфанных заболеваний. Лечение таких заболеваний, как апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, также требует надлежащего финансирования.

Таким образом, недостаточное финансирование отрасли по-прежнему остается одной из основных проблем. Достаточно сложно в рамках ограниченного бюджета обеспечить пациентов всеми необходимыми препаратами. Закупка современных дорогостоящих препаратов не позволит обеспечить лечением всех пациентов, а приобретение более дешевых препаратов может привести к снижению эффективности проводимой терапии. При выполнении заявки на приобретение препаратов важно найти адекватный и правильный компромисс. При этом даже 100-процентное финансирование не решит все имеющиеся проблемы. Необходимы и структурные преобразования медицины Украины в целом, которые позволили бы провести реорганизацию гематологической службы. Прилагая все возможные усилия для улучшения результативности работы гематологической службы, гематологи в то же время являются заложниками общегосударственного процесса преобразований. К счастью реформы, хотя и медленно, но идут — разрабатываются законодательные акты, в процесс закупки препаратов вовлекаются независимые международные организации, что вселяет оптимизм и веру в будущее нашей медицины.



Председатель правления Украинского научно-медицинского общества гематологов и трансфузиологов, заведующий отделом организации трансфузиологической и гематологической помощи ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Петр Михайлович Перехрестенко.**

— В рамках съезда состоялось организационное заседание Украинского научно-медицинского общества гематологов и трансфузиологов, на котором делегаты избрали правление общества. Членами общества, которые занимаются вопросами организации гематологической и трансфузиологической помощи населению, развитием службы крови Украины, являются сотрудники научных учреждений и практические врачи (гематологи, трансфузиологи, акушеры-гинекологи, анестезиологи, хирурги и др.).

Они принимают участие в разработке концепции и рабочих программ в сфере гематологии и трансфузиологии.

Как известно, трансфузиология тесно связана практически со всеми отраслями медицины: онкологией, хирургией, акушерством и др. Трансфузиологию подразделяют на производственную и клиническую: первая занимается производством препаратов крови, вторая — применением этих препаратов в клинической практике. На съезде обсуждались пути решения ряда актуальных проблем, касающихся производственной трансфузиологии. В нашей стране существует недостаток препаратов крови, часть из которых в Украине не производится. Поэтому мы вынуждены закупать за рубежом некоторые препараты крови, в частности, факторы свертывающей системы крови. На наш взгляд более рентабельно было бы построить собственный завод-фракционатор, который бы занимался производством препаратов крови. Его создание сегодня рассматривается как одна из стратегических задач. Следует также учитывать, что производить препараты крови желательнее из плазмы крови людей, проживающих на территории Украины. Показателен зарубежный опыт: Польша также не имеет возможности производить препараты, поэтому собранная на территории Польши плазма направляется на зарубежные заводы.

Следующая проблема заключается в том, что украинская служба крови сегодня построена по региональному принципу, то есть каждая область обеспечивает компонентами и препаратами крови сама себя. Поэтому необходимо разработать стратегию развития Национальной службы крови Украины, усовершенствовать систему добровольного донорства. В этом направлении трудятся специалисты, члены нашего общества.

Важно учитывать и вопросы обеспечения вирусной безопасности компонентов и препаратов крови. Метод иммуноферментного анализа, широко применяемый с целью обеспечения безопасности препаратов крови, достаточно чувствительный, но в ряде случаев не может своевременно выявить антитела у донора и, как следствие, при гемотрансфузиях до сих пор наблюдаются случаи передачи вирусных агентов от донора к реципиенту.

Во всем мире проводят исследования, направленные на поиск путей и методов увеличения вирусной безопасности. Украинские ученые также принимают участие в этом процессе. Несмотря на то, что наши возможности крайне ограничены, мы стараемся придерживаться современных тенденций, совершенствуем технологию получения белковых препаратов плазмы крови.

Сегодня более доступной альтернативой обеспечения вирусной безопасности препаратов крови является активное внедрение в практику метода полимеразной цепной реакции, который позволяет на ранних этапах выявить наличие вирусов в крови донора. Контроль качества донорской крови является важной задачей, требующей незамедлительного решения.

Важно подчеркнуть, что для успешной модернизации и развития службы крови, необходимо финансирование. Поэтому острой остается проблема технического оснащения центров крови, ведь аппаратура, такая как фракционные столы, используется во многих из них на протяжении уже 30 лет.

Принятая по итогам съезда резолюция была направлена в МЗ Украины. Еще в течение месяца любой специалист мог внести в этот документ свои предложения, которые были включены в окончательный вариант резолюции. Это было важно, поскольку не все специалисты имели возможность присутствовать на съезде.

На решение актуальных задач службы крови направлен проект Концепции Государственной программы развития донорства крови на 2013-2020 гг., который подготовили специалисты научных учреждений и практические врачи. Данный проект, представлен в МЗ Украины еще в 2013 г. К сожалению, Кабинет Министров по причине отсутствия финансирования данный проект не принял. Таким образом, с 2013 г. до настоящего момента Концепция программы не утверждена, и мы ждем решения этого вопроса.

Подводя итоги, нужно подчеркнуть, что служба крови, которая нуждается в реорганизации, является важной составляющей в структуре здравоохранения. Поэтому делегаты и участники съезда выразили надежду, что Министерство здравоохранения, Кабинет министров Украины уделят должное внимание этой стратегически важной отрасли здравоохранения.

Несмотря на существующие экономические трудности, ученые, врачи и организаторы здравоохранения самоотверженно выполняют свою работу, предоставляя специализированную медицинскую помощь населению Украины. Доклады участников съезда свидетельствуют об актуальности научных исследований, о теоретической и практической значимости их результатов. Остается ожидать внедрения в практику принятых решений. Следующий (VII) съезд гематологов и трансфузиологов Украины запланирован на 2020 г.

С.В. Клименко, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; **О.Ю. Миценюк**, младший научный сотрудник, отдел медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Эффективность и безопасность руксолитиниба при лечении миелофиброза по данным исследований COMFORT-I и COMFORT-II

Первичный миелофиброз (ПМФ) – миелопролиферативное новообразование, которое патогенетически характеризуется дисрегуляцией Янус киназы (JAK)/сигнальной трансдукции, активаторов транскрипции JAK-STAT сигнального пути, а также гиперэкспрессией цитокинов. Патогномичным гистоморфологическим маркером ПМФ является атипия мегакариоцитов, проявляющаяся клеточным плеоморфизмом, aberrантным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гипобулярностью и гипохромией ядра. Также в трепанобиоптате костного мозга наблюдается «плотное» кластерообразование мегакариоцитов и коллагеновый или ретикулиновый фиброз. В случае отсутствия последнего клеточная атипия, как правило, сочетается с гранулоцитарной гиперплазией и редукцией эритроидного ростка костного мозга. Значимыми клиническими признаками ПМФ, которые используются во время верификации диагноза, являются определяемая пальпаторно спленомегалия, лейкоэритробластоз, анемия и повышение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. При ПМФ также наблюдаются экстрамедуллярный гемопоэз, наличие каплевидных эритроцитов, конституциональные симптомы (лихорадка, потливость, кахексия, слабость), боли в костях, тяжесть в брюшной полости и кожный зуд. Среди множества молекулярно-генетических маркеров ПМФ (TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, SH2B3, IKZF1, CBL, NRAS и др.) наиболее распространенными являются мутации генов JAK2, кальретикулина (CALR) и гена рецептора тромбopoэтина (MPL).

Медиана продолжительности жизни у пациентов с ПМФ зависит от наличия факторов прогрессии заболевания и варьирует в зависимости от группы риска. Так, у больных группы низкого риска, в соответствии с международной прогностической балльной системой IPSS, выживаемость достигает 11 лет, в то время как в группе высокого риска она ограничивается 2 годами. Использование IPSS системы на момент постановки диагноза, как и динамической международной прогностической балльной системы (DIPSS) или динамической международной прогностической балльной системы плюс (DIPSS-plus) в любой момент наблюдения за больным, позволяет объективизировать процесс выбора лечебной тактики за счет жесткой ее стратификации.

В настоящее время единственным терапевтическим подходом, потенциально излечивающим ПМФ, является проведение аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (АллоТСКГ). Однако использование данной опции ограничено возрастом больных, наличием тяжелой сопутствующей патологии и сопряжено с высокой смертностью, риском отторжения трансплантата, болезнью «трансплантата против хозяина». Поэтому АллоТСКГ рекомендована ограниченной группе пациентов – в возрасте <65 лет с ожидаемой выживаемостью менее 5 лет (группа высокого и промежуточного 2 риска по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSS-plus). Даже в случае проведения АллоТСКГ 3-летняя выживаемость без прогрессии заболевания наблюдается только у половины пациентов.

Все остальные терапевтические подходы (использование циторедуктивных агентов, спленэктомия или облучение селезенки, трансфузии эритроцитарной массы, применение эритропоэтина, андрогенов, иммуномодуляторов) являются паллиативными, симптоматически ориентированными, а ответ на них наблюдается лишь у части пациентов и кратковременен. Выбор медикаментозной терапии в первую очередь основывается на клинической картине.

Медикаментозная терапия анемии при ПМФ рекомбинантными эритропоэтинами, кортикостероидами, синтетическими андрогенами (даназолом), иммуномодуляторами (талидомидом, леналидомидом) показана при уровне гемоглобина <100 г/л.

Эритропоэтин – первая опция для лечения анемии у пациентов с низким эндогенным его уровнем (<125 Ед/л), терапевтический эффект наблюдается в 45% случаев. Андрогенные гормоны, среди которых препаратом выбора является синтетический андроген даназол, стимулируют эритропоэз у больных ПМФ с рефрактерной трансфузионнозависимой анемией. Однако применение даназола ассоциируется с риском развития целого ряда побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются гепатотоксичность, вплоть до развития гепатокарциномы, и рак предстательной железы. Поэтому все пациенты, получающие даназол, должны проходить ежемесячный контроль функции и ультразвуковое исследование структуры печени, а мужчинам рекомендовано периодическое проведение скрининга на наличие рака предстательной железы. В случае резистентности к рекомбинантным эритропоэтинам и андрогенам следующей линией терапии является использование иммуномодуляторов. Наиболее часто назначаемым иммуномодулятором является талидомид в комбинации с преднизолоном, а в случае ПМФ, ассоциированного с делецией 5/5q, – леналидомид. Достаточно оптимистичными выглядят предварительные результаты клинических исследований эффективности использования

помалидомида в комбинации с преднизолоном для лечения анемии при ПМФ. Хотелось бы заметить, что при гемолитической анемии с позитивной пробой Кумбса рационально проведение монотерапии глюкокортикоидами.

Несмотря на существующий выбор медикаментозной терапии симптоматического анемического синдрома при ПМФ, значительная часть пациентов нуждается в заместительной терапии эритроцитарной массой, сопряженной с иммунологическими, инфекционными осложнениями, развитием гемосидероза, который, в свою очередь, является одним из относительных ограничений для проведения АллоТСКГ.

Миелосупрессивная терапия показана в случае лейкоцитоза, тромбоцитоза, сплено- и гепатомегалии, а также признаков гиперкатаболизма. Препаратом выбора для проведения миелосупрессивной терапии является гидроксимочевина. У пациентов в возрасте <60 лет в префибротической стадии заболевания рекомендовано применение препаратов интерферона-α. При тромбоцитозе с резистентностью или непереносимостью других циторедуктивных препаратов рекомендовано использование анарелида.

При применении гидроксимочевины с целью редукции спленомегалии 50% ответ на терапию наблюдается всего лишь в 17% случаев и ассоциирован с риском гематологической токсичности. В связи с этим препарат является первой линией терапии у больных ПМФ низкого и промежуточного риска 1 по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSS-plus с тромбоцитозом и/или лейкоцитозом. Отметим, что к препаратам второй линии терапии для группы больных, резистентных к гидроксимочевине, относятся кладрибин, бусульфид и мелфалан.

В свою очередь, при наличии спленомегалии и цитопении рекомендовано лечение комбинацией низких доз талидомида (50 мг/сут) с глюкокортикоидами, эффективность которой отмечается у 20% больных. У пациентов со спленомегалией, которая сочетается с анемией и количеством тромбоцитов более 100 тыс./мкл и/или делецией 5/5q, оптимальным терапевтическим выбором является леналидомид, ответ на который отмечается более чем в 30% случаев.

При резистентности или непереносимости циторедуктивных препаратов у пациентов с симптоматической спленомегалией, особенно если последняя ассоциирована с кахексией или трансфузионнозависимой анемией, а также при симптоматической портальной гипертензии рекомендовано проведение спленэктомии. Указанная операция ассоциируется с высокой смертностью, высоким уровнем послеоперационных осложнений; формированием экстрамедуллярных очагов кроветворения; тромбо- и лейкоцитозом; увеличением риска трансформации в острый лейкоз и развитие тромбоза.

При симптоматической медикаментознорезистентной спленомегалии у пациентов с уровнем тромбоцитов более 50 тыс./мкл, которым не показана спленэктомия, рекомендовано проведение радиотерапии. Но, к сожалению, лучевая терапия характеризуется краткосрочным эффектом, длительность которого колеблется от 3 до 6 мес, и развитием цитопении. Низкодозовую лучевую терапию также используют в случае внеселезеночных экстрамедуллярных очагов кроветворения и для терапии костно-болевого синдрома.

Существенное повышение эффективности терапии не только при спленомегалии, но и при выраженных конституциональных симптомах, а также пролонгация выживаемости

и улучшение качества жизни связаны с введением в клиническую практику ингибиторов JAK1 и JAK2 киназы. JAK1/JAK2 киназы относятся к семейству внутриклеточных тирозинкиназ, которые конституционально связаны с цитокинным рецептором, фосфорилируются после взаимодействия последнего с лигандом и запускают сигнальную трансдукцию и активацию транскрипции (STAT). JAK киназы играют критическую роль в регуляции гемостаза, гемопоэза и иммунного ответа. Руксолитиниб (Джакави) на сегодняшний день является первым и единственным ингибитором JAK1/JAK2 киназы, который одобрен и зарегистрирован в странах Северной Америки и Европы для лечения ПМФ. Препарат является пероральным обратимым ингибитором I класса, который конкурирует с АТФ в каталитическом сайте JAK тирозинкиназ. Соответственно, руксолитиниб может быть использован для пациентов без JAK2 мутации. Эффективность препарата в первую очередь обусловлена подавлением STAT сигнального пути, что приводит к угнетению провоспалительного статуса и неспецифической миелолиферации.

Эффективность руксолитиниба в лечении как ПМФ, так и миелофиброза, который развился после истинной полицитемии (пост-ИП МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ МФ), подтверждена результатами рандомизированных исследований 3-й фазы COMFORT-I и COMFORT-II. В указанных исследованиях рандомизация пациентов, которые относились к группе среднего-2 или высокого риска по шкале IPSS, проводилась в соотношении один к одному на прием руксолитиниб/плацебо и два к одному на прием руксолитиниб/лучшее доступное лечение соответственно.

Первичной конечной точкой исследования COMFORT-I являлось уменьшение размера селезенки $\geq 35\%$, которое зафиксировано с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии, на 24-й неделе терапии, а исследования COMFORT-II – на 48-й неделе лечения. Достижение конечной точки в группе пациентов, получающих руксолитиниб, в исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II наблюдалось в 42 и 28% случаев соответственно, что было значительно выше, чем в когорте больных, получавших альтернативную терапию (0,7 и 0% соответственно).

Трехлетняя оценка эффективности руксолитиниба в исследовании COMFORT-I позволила определить, что на 144-й неделе лечения редукция объема и длины селезенки, определяемая пальпаторно, по сравнению с исходным их уровнем в среднем составляла 34,1% (медиана – 38,4%) и 49,4% (медиана – 50,0%) соответственно. Пальпаторно определяемое уменьшение селезенки на 144-й неделе терапии руксолитинибом отмечено у 24,5% пациентов, а сохранение редуцированного объема селезенки минимум на 10% от исходного объема в группе больных с $\geq 35\%$ первичным ответом наблюдалось более чем в 80% случаев.

По результатам исследования COMFORT-II определено, что медиана длительности ответа селезенки (уменьшение ее объема $\geq 35\%$ от исходного) на руксолитиниб составляет 12 нед, а его сохранение на 48-й и 144-й неделях регистрируется у 73 и 50% пациентов соответственно. Заметим, что у 97% больных, получавших руксолитиниб, в любой момент исследования COMFORT-II в той или иной степени констатировалась редукция размеров селезенки.

Анализ вторичной конечной точки исследований COMFORT-I и COMFORT-II также проводился на 24-й и 48-й неделях приема руксолитиниба соответственно, ее достижением было уменьшение на 50% суммарного балла интенсивности симптомов по общей шкале оценки симптомов миелолиферативных неоплазм (MPN-SAF TSS) (табл.). Достижение вторичной конечной точки в COMFORT-I зафиксировано у 46% пациентов на терапии руксолитинибом и у 5% больных, получавших плацебо. В то же время прогрессия симптоматики ($\geq 50\%$ суммарный балл по шкале MPN-SAF TSS) у больных на терапии руксолитинибом наблюдалась только в 4% случаев против 33% в группе плацебо. Сравнимые результаты эффективности руксолитиниба по отношению к улучшению качества жизни и уменьшению тяжести симптомов получены и в исследовании COMFORT-II.

Примечательно, что руксолитиниб продемонстрировал свою эффективность по отношению к редукции размера селезенки и интенсивности симптомов независимо от возраста пациентов, степени миелофиброза, группы риска по шкале IPSS, предшествующего размера селезенки и количества тромбоцитов, а также JAK2 V617F статуса больных.

В исследовании COMFORT-I 24-недельный прием руксолитиниба ассоциировался со значительным продлением жизни

Продолжение на стр. 22.

С.В. Клименко, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; О.Ю. Мищенко, младший научный сотрудник, отдел медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Эффективность и безопасность руксолитиниба при лечении миелофиброза по данным исследований COMFORT-I и COMFORT-II

Продолжение. Начало на стр. 21.

пациентов (HR=0,50), хотя, по результатам COMFORT-II, разницы в выживаемости при терапии руксолитинибом и лучшим доступным лечением на 48-й неделе не наблюдалось. В то же время продолжение исследования COMFORT-II позволило определить, что 144-недельная продолжительность жизни значительно выше на терапии руксолитинибом и сохраняется у 81% пациентов против 61% больных, получающих лучшую доступную терапию. А лечение руксолитинибом в течение 3 лет (медиана – 151 нед) увеличивает вероятность редукции риска смерти на 52% (HR=0,48) по сравнению с другими на терапии доступными препаратами.

Также в исследовании COMFORT-II подтверждено, что руксолитиниб значительно снижает аллельную нагрузку JAK2 V617F мутацией. В целом терапия руксолитинибом редуцирует количество мутантной аллели по сравнению с ее исходным уровнем на 48-й неделе лечения в среднем на 27,0% (диапазон варьирует от 24,7 до 8%), на 72-й неделе – на 28,0% (диапазон – 25,1-15%). У пациентов, получивших другую лучшую доступную терапию, значимого снижения аллельной нагрузки по сравнению с исходным ее уровнем не наблюдали как на 48-й, так и на 72-й неделе. Редукция $\geq 10\%$ JAK2 V617F мутантной аллели на 48-й и 72-й неделях лечения руксолитинибом была зафиксирована у 42 и 40% пациентов соответственно. В то же время у 9% больных на 48-й неделе терапии лучшими доступными препаратами наблюдалось снижение нагрузки мутантной аллелью более чем на 10%, а на 72-й неделе данный показатель в указанной группе пациентов не определялся. Снижение нагрузки JAK2 V617F мутантной аллели на $\geq 20\%$ при терапии руксолитинибом в течение 48 нед наблюдалось у 22% больных, а при лечении длительностью 72 нед – у 83% пациентов. Заметим, что при терапии лучшими доступными препаратами редукции $\geq 20\%$ JAK2 V617F мутантной аллели не зафиксировано ни в одном случае.

Определена эффективность руксолитиниба в отношении уменьшения фибротических изменений костного мозга по данным гистоморфологической картины. Первичные результаты исследования COMFORT-II не дали возможности подтвердить влияние препарата на гистоморфологию костного мозга при кратковременном (48 нед) его использовании. Дальнейшее продолжение исследования позволило зарегистрировать два случая полного исчезновения фибротических изменений в костном мозге при терапии руксолитинибом. У одного пациента с пост-ИП МФ и 3 стадией миелофиброза в соответствии со стандартной классификационной системой после 168 нед лечения руксолитинибом наблюдалась редукция фибротических изменений до 0 степени, нормализация клеточности костного мозга и морфологии подавляющего количества мегакариоцитов. Данные изменения у больного были ассоциированы со снижением аллельной нагрузки JAK2 V617F мутацией с 91 до 11% на 156-й неделе терапии руксолитинибом. У другого пациента с пост-ИП МФ и 3 стадией миелофиброза исчезновение последнего было зарегистрировано на 17-м месяце терапии руксолитинибом.

Подтверждение влияния терапии руксолитинибом на улучшение гистоморфологической картины костного мозга получено и в других исследованиях 1/2 фазы. Так, у 77% больных (n=17), получавших в течении двух лет руксолитиниб, наблюдалось улучшение (24%) или полная нормализация (53%) картины костного мозга. В то же время только у 35% пациентов (n=20), получавших гидроксимочевину, зафиксирована позитивная гистоморфологическая динамика. В последующем более крупном 5-летнем исследовании улучшение

и стабилизация гистоморфологической картины костного мозга наблюдались у 35 и 42% пациентов на терапии руксолитинибом (n=26) соответственно. У больных, получающих лучшую доступную терапию (n=32), улучшение гистоморфологической картины трепанобиоптата определялось только в 3% случаев, а ее стабилизация – в 25% эпизодов. Также было определено, что лечение руксолитинибом ассоциировалось со значительным снижением риска прогрессии миелофиброза (OR=0,07). Более того, морфологическое исследование 46 пациентов на 24-месячной терапии руксолитинибом подтвердило, что препарат на 36% редуцирует клеточность костного мозга, а также на одну треть – количество мегакариоцитов у 70% больных со снижением стадии или исчезновением ретикулинового фиброза. Уменьшение количества плазматических клеток, которые являются одним из индикаторов стромального воспаления, в группе пациентов на терапии руксолитинибом наблюдалось в 24% случаев, ассоциировалось (на границе статистической достоверности) с редукцией размера селезенки и повышением уровня гемоглобина, что, вероятно, частично объясняет влияние руксолитиниба на уровень секреции цитокинов.

Подтверждено, что при использовании указанного препарата снижается концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, что ассоциируется с уменьшением тяжести конституциональных симптомов. В то же время применение руксолитиниба способствует увеличению уровня лептина и эритропоэтина в крови пациентов, что уменьшает выраженность катаболических процессов и стимулирует эритропоэз соответственно.

Согласно результатам исследований COMFORT частота возникновения негематологической токсичности не отличалась в группе руксолитиниба и плацебо или другой лучшей доступной терапии. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами (преимущественно 1 и 2 степени), ассоциированными с приемом руксолитиниба при первичном анализе исследования COMFORT-I, являлись появившиеся экхимозы (18,7%), головкружение (14,8%) и головная боль (14,8%), а при вторичной оценке (36 мес терапии) наблюдалось отсутствие токсичности, встречаемость которой превышала бы 10%.

В то же время 25% пациентов, получающих руксолитиниб в исследовании COMFORT-II, в течение 6 мес терапии имели инфекционные осложнения. Отметим, что у 1,4% больных на терапии руксолитинибом отмечалось возникновение туберкулеза.

Наиболее распространенным гематологическим побочным эффектом лечения руксолитинибом как в COMFORT-I, так и в COMFORT-II исследованиях, было развитие анемии и тромбоцитопении. Максимальное снижение уровня гемоглобина у пациентов, включенных в исследования COMFORT, наблюдалось на 12-й неделе терапии руксолитинибом, в последующем с 24-й недели лечения препаратом стабилизировалось на уровне, сниженном в среднем на 10 г/л от исходного показателя. Анемия и тромбоцитопения на 0-24-й неделе лечения руксолитинибом в рамках протокола COMFORT-II встречались у 34,9 и 43,2% пациентов соответственно, а на 24-48-й неделе – у 12,7 и 22,4% больных соответственно. У пациентов, получающих руксолитиниб, на протяжении 168 нед анемия зарегистрирована лишь в 8,2% случаев, а тромбоцитопения – в 2,8%. Трехлетняя оценка результатов обоих исследований COMFORT позволила проследить тенденцию к снижению частоты не только гематологических, но и негематологических осложнений с увеличением длительности лечения руксолитинибом.

Появление ассоциированной с руксолитинибом анемии и тромбоцитопении, как правило, не становилось поводом для прекращения терапии препаратом и корректировалось назначением заместительной терапии, временным перерывом в лечении JAK ингибитором или модификацией его дозы. Последняя опция, в соответствии с результатами исследования COMFORT-II, использовалась у 41% больных с тромбоцитопенией, получающих руксолитиниб. В целом примерно 63% пациентов нуждались в редукции дозы или в перерыве в приеме руксолитиниба, и лишь 15% больных на терапии лучшими препаратами выбора это было показано в связи с развитием гематологической токсичности. Анемия являлась причиной прекращения лечения руксолитинибом в 3,6% случаев, а тромбоцитопения – лишь в 1%. После прекращения терапии руксолитинибом восстановление интенсивности симптомов заболевания до исходного уровня наблюдалось в течение одной недели.

Анализ результатов исследований COMFORT свидетельствует о существенном преимуществе в отношении общей выживаемости, редукции клинических и гистоморфологических симптомов заболевания при использовании руксолитиниба по сравнению с другим лучшим доступным лечением или приемом плацебо. Также было получено подтверждение уменьшения проявлений патогенетических компонентов заболевания – провоспалительного статуса и нагрузки JAK2 V617F мутантной аллели.

Таким образом, руксолитиниб рекомендован как препарат первой линии терапии больным ПМФ группы высокого и промежуточного риска 2 по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSS-plus, которые не являются кандидатами для проведения АллоТСКГ или ее ожидают, с наличием конституциональных симптомов опухолевой интоксикации и/или симптоматической спленомегалии. Учитывая гематологическую токсичность данной опции терапии, при наличии предшествующей лечению анемии и тромбоцитопении стартовая доза руксолитиниба соответствует 5 мг, а в случае количества тромбоцитов менее 50 тыс./мкл назначение препарата не рекомендовано. Анемия, ассоциированная с применением руксолитиниба, может быть скорректирована с помощью модификации дозы препарата, дополнительного назначения рекомбинантных эритропоэтинов или анаболических стероидов. Принимая во внимание тот факт, что при лечении руксолитинибом зафиксированы случаи реактивации латентной или атипичной инфекции, такой как гепатит В или туберкулез, пациенты должны скринироваться на ее наличие перед назначением JAK ингибитора.

Клинически полезным является мониторинг интенсивности симптомов по шкале оценки состояния MPN-SAF TSS, что позволяет объективизировать оценку статуса пациента во время терапии. Решение о прекращении лечения руксолитинибом зависит от различных факторов, в первую очередь от ответа на терапию и достижения клинических целей (сокращения селезенки и редукции конституциональных симптомов) и проявлений токсичности. На сегодняшний день уровни клинического ответа на лечение руксолитинибом не стандартизированы (степень редукции размера селезенки или интенсивности симптомов), поэтому эффективность лечения оценивается индивидуализированно. В случае неадекватного ответа на лечение руксолитинибом рекомендуется увеличить дозу препарата до максимально переносимой и поддерживать ее в течение 24 нед. Больным, у которых не наблюдается сокращение размера селезенки и уменьшение степени тяжести конституциональных симптомов к этому сроку, рекомендовано назначение других опций терапии.

В случае резкой отмены руксолитиниба у пациентов может наблюдаться быстрое возвращение симптомов заболевания до исходного уровня. Поэтому отмену или перерыв в приеме препарата следует делать постепенно, с поэтапным снижением дозы в течение 7-10 дней. Также целесообразным является использование прикрытия этого периода системными стероидами – преимущественно преднизолоном в дозе 20-30 мг/сут.

Пациенты с резистентностью к руксолитинибу или с его непереносимостью могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для включения в клинические исследования других JAK ингибиторов, комбинаций JAK2 ингибиторов с другими препаратами (леналидомидом, помалидомидом, панобинонатом, даназолом), АллоТСКГ.

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что результаты исследований COMFORT дали возможность установить высокую эффективность руксолитиниба для лечения ПМФ, пост-ИП МФ и пост-ЭТ МФ, охарактеризовать профиль его токсичности, предложить схемы назначения. Руксолитиниб открыл новые перспективы в увеличении выживаемости и улучшении качества жизни пациентов с миелофиброзом, а также в модификации течения неопластического миелопролиферативного процесса.

Форма для оценки симптомов миелопролиферативных неоплазм – общая шкала симптомов (MPN-SAF TSS)

Симптомы	Интенсивность симптомов											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Повышенная утомляемость												
Быстрое насыщение едой												
Дискомфорт в области брюшной полости												
Сниженная активность												
Нарушение концентрации внимания												
Ночная потливость												
Зуд												
Боль в костях												
Лихорадка												
Снижение веса												
Общая нагрузка симптомами												

Тяжесть симптомов оценивается по шкале от 0 (отсутствие симптома) до 10 (наихудшее ощущение).
 Низкая интенсивность симптома <4 из 10 (по шкале от 0 до 10). Умеренная интенсивность симптома ≥ 4 но ≤ 6 (по шкале от 0 до 10).
 Значительная интенсивность симптома ≥ 7 из 10 (по шкале от 0 до 10).

Список литературы находится в редакции.



Терапія миелопрولیферативних захворювань. Практичні аспекти

На ежегодной научно-практической конференции «Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний», которая проходила в г. Киеве, ведущие специалисты обсудили достижения таргетной терапии в лечении пациентов с миелопрولیферативными заболеваниями, обратив особое внимание на особенности, которые важно учитывать практическому врачу.



Заведующая отделением радиационной онкогематологии и трансплантации стволовых клеток ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», доктор медицинских наук Ирина Сергеевна Дягиль посвятила свое выступление обсуждению показаний и противопоказаний к лечению нилотинибом у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении указанного заболевания благодаря

успешному применению ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), прицельно воздействующих на клетки, несущие Ph-хромосому. Ранними маркерами эффективности терапии у больных Ph+ ХМЛ являются цитогенетический и молекулярный ответы. Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN) мониторинг для определения цитогенетического ответа проводится не менее 1 раза в 6 мес. По достижении полного цитогенетического ответа дальнейшие исследования проводятся не реже 1 раза в 12 мес. Оценка цитогенетического ответа требует исследования не менее 20 метафаз костного мозга. Полный молекулярный ответ, мониторинг которого осуществляется каждые 3 мес, определяется как отрицательный результат ПЦР-диагностики. И гематологический, и молекулярный, и цитогенетический ответы должны быть подтверждены результатами двух независимых исследований. В случае рецидива, субоптимального ответа или роста уровня BCR-ALB необходимо определение мутационного статуса.

Раннее достижение молекулярного ответа (BCR-ABL IS $\leq 10\%$ через 3 мес от начала терапии) связано с более высокой вероятностью достижения большого молекулярного ответа на лечение и в дальнейшем глубокого молекулярного ответа (J.P. Radich, 2009; V.G. Oehle, 2013). Кроме того, раннее достижение молекулярного ответа связано с улучшением выживаемости без событий, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов. По результатам исследований, достижение молекулярного ответа через 3 мес терапии иматинибом являлось прогностическим фактором относительно прогрессии заболевания и смерти у пациентов с вновь выявленным ХМЛ в хронической фазе (по данным NCCN).

Рассматривая практические аспекты лечения ХМЛ в хронической фазе, И.С. Дягиль обратила внимание коллег на рекомендации Европейской сети по изучению лейкозов (ELN, 2013). Так, в первой линии терапии рекомендованы иматиниб, нилотиниб или дазатиниб. В этом случае HLA-типирование пациентов или сиблингов проводится только при наличии факторов риска на момент постановки диагноза (высокая группа риска, преобладание клональных хромосомных аномалий в Ph(+) клетках).

В случае неудачи в первой линии терапии иматинибом назначают нилотиниб, дазатиниб, босутиниб или понатиниб, а также проводится HLA-типирование пациентов и сиблингов. Во второй линии терапии либо при непереносимости первой линии терапии возможно назначение любого другого ИТК, рекомендованного в первой линии (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб). При неудачной терапии в первой линии нилотинибом назначается дазатиниб, босутиниб или понатиниб. Проводится HLA-типирование пациентов и сиблингов, поиск неродственных доноров стволовых клеток, обсуждение возможности проведения аллотрансплантации костного мозга.

В случае неудачной терапии дазатинибом во второй линии терапии назначается нилотиниб или босутиниб, или понатиниб. Проводится HLA-типирование пациентов и сиблингов, поиск неродственных доноров стволовых клеток.

При неудаче и/или непереносимости ИТК второй линии в третьей линии терапии назначается любой из оставшихся ИТК, всем пациентам рекомендуется аллотрансплантация костного мозга.

С.И. Дягиль отметила, что значительная часть пациентов с ХМЛ в хронической фазе не достигают оптимальных ответов на терапию иматинибом. Отсутствие оптимального ответа предсказывает худший долгосрочный результат, низкие темпы достижения глубокого молекулярного ответа. В связи с этим был создан мощный селективный блокатор BCR-ABL нилотиниб, который применяется для лечения пациентов в первой и второй линиях терапии. Нилотиниб является

важным терапевтическим вариантом для лечения пациентов, не достигших оптимального ответа в первой терапии иматинибом, при непереносимости иматиниба или в случае потери его эффективности.

Пациенты без оптимального ответа на иматиниб могут достичь хорошего результата на терапии нилотинибом. Переключение пациентов с иматиниба на нилотиниб проводилось в нескольких исследованиях. Так, результаты исследования ENESTnd показали, что нилотиниб улучшает молекулярный ответ пациентов, длительно принимавших иматиниб. В ходе исследования ENESTnd нилотиниб позволял достичь более глубокого молекулярного ответа по сравнению с иматинибом (R.A. Larson et al., 2012). Кроме того, риск прогрессии на нилотинибе был ниже по сравнению с иматинибом как в основном исследовании, так и после прекращения терапии.

В настоящее время продолжается исследование ENEST1st., в котором первичной конечной точкой является молекулярный ответ в течение 18 мес. Первый промежуточный анализ данных исследования показал высокую частоту достижения ответов после переключения пациентов с иматиниба на нилотиниб (в дозе 300 мг дважды в сутки). Первый анализ данных для 191 пациента с доступными для оценки результатами молекулярного исследования и типичным транскриптом демонстрирует раннее и частое достижение молекулярного ответа — уже к 6 мес от начала исследования.

Таким образом, нилотиниб существенно расширяет возможности для терапии и увеличивает шансы пациентов на достижение благоприятного ответа и высокую продолжительность жизни.



Практическим аспектам лечения миеломы (МФ) посвятил свое выступление главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделением медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко. По его словам, в последние

годы достигнуты фундаментальные успехи в понимании молекулярного патогенеза «классических» BCR-ABL-негативных хронических миелопрولیферативных заболеваний (ХМПЗ). Были установлены специфические молекулярные аномалии, характерные для истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитозии и первичного МФ. Первичный МФ возникает в результате пролиферации мутантного клона, происходящего из стволовой кроветворной клетки, которая способна дифференцироваться в направлении эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Кроме того, МФ может возникнуть на фоне истинной полицитемии или тромбоцитозии.

Симптомы МФ мучительны для пациента. Нарушение эритропоэза приводит к анемии, болям в мышцах и костях; нарушение образования тромбоцитов вызывает тромбоцитопению, кровотечения, тромбозы; нарушение миелопоэза приводит к нейтропении, инфекциям. Кроме того, характерными симптомами заболевания являются кожный зуд, кахексия, потливость (ночью), лихорадка. Однако ключевой клинический симптом МФ — спленомегалия (увеличение объема селезенки), частота развития которой при указанном заболевании достигает 90% и может быть сильно выраженной. Спленомегалия при миелопрولیферативных неоплазиях вызвана экстрамедуллярным гемопоэзом. Увеличение селезенки определяется при пальпации и измеряется в длину от края левой реберной дуги, а также с помощью инструментальных исследований. Со спленомегалией связаны такие неприятные симптомы, как боль или дискомфорт в животе, одышка, кашель, раннее насыщение после еды. Массивная спленомегалия определяется как увеличение селезенки на 8 см ниже реберной дуги. Размер селезенки увеличивается со временем и при достижении больших размеров может потребовать хирургического вмешательства.

Медиана выживаемости больных с МФ составляет 5-7 лет, вместе с тем зависит от наличия факторов риска. К летальному исходу могут привести: переход в острый миелолейкоз,

инфекции, портальная гипертензия, тромбозы, кровотечения, вторичные опухоли и др. Половина больных первичным МФ умирает от причин, связанных с заболеванием. Больным, ожидаемая продолжительность жизни которых достаточно велика, важно обеспечить высокое качество жизни.

Эволюция терапии МФ связана с руксолитинибом — первым таргетным препаратом, специально созданным для лечения МФ. Руксолитиниб представляет собой мощный селективный ингибитор Янус-киназы, обладающий селективностью по отношению к подтипам JAK-1 и JAK-2. Он ингибирует неуправляемые сигналы JAK, связанные с МФ. JAK-1 и JAK-2 принимают преобразователи сигналов и активаторы транскрипции (STATs) для рецепторов цитокинов, что приводит к модуляции экспрессии генов.

Убедительные доказательные данные в отношении руксолитиниба получены в исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II. Так, в ходе исследования COMFORT-I сравнивалась терапия руксолитинибом и плацебо. Было установлено, что к 24-й неделе терапии у 41,9% пациентов снижение объема селезенки достигло 35% и более (медиана сокращения объема селезенки под действием руксолитиниба составила 33%). За этот период в группе плацебо средний объем селезенки увеличился на 8,5%. У большинства пациентов не наблюдалось прогрессии в острый миелолейкоз.

В ходе исследования III фазы COMFORT-II пациенты с первичным и вторичным миеломы после рандомизации получали руксолитиниб или лучшую доступную терапию. В этом исследовании на фоне руксолитиниба было отмечено быстрое уменьшение размеров селезенки — пальпаторно на 4-й неделе от начала лечения и при первом инструментальном исследовании (МРТ или КТ) — на 12-й неделе от начала лечения. Сокращение размеров селезенки было отмечено у 97% пациентов, получавших руксолитиниб. К 48-й неделе у 28,5% больных зафиксировано уменьшение размеров селезенки на 35% и более, медиана времени ответа составила 12,29 недели. На терапию руксолитинибом ответили даже пациенты с мутацией JAK2 V617F: к 48-й неделе терапии ответ на лечение отмечен у 88% больных с указанной мутацией и у 91% больных, у которых мутация отсутствовала.

Немаловажно, что в ходе исследования COMFORT-II применение руксолитиниба позволило улучшить общую выживаемость у пациентов, страдающих МФ, и способствовало устойчивому снижению размера селезенки по сравнению со стандартной терапией. Согласно результатам отдельного долгосрочного анализа использование руксолитиниба способствовало замедлению или стабилизации прогрессирования фиброза костного мозга, который часто развивается при МФ. У пациентов, принимавших руксолитиниб, к моменту оценки на 144-й неделе было отмечено снижение риска летального исхода на 52% по сравнению с теми, кто получал стандартные препараты. Медиана достигнута на 151-й неделе исследования.

В ходе исследования COMFORT-I качество жизни, оцениваемое с использованием анкеты EORTC QLQ-C30, в группе руксолитиниба клинически значимо увеличилось; в COMFORT-II исходы лечения, оцениваемые пациентами, были сходными. Улучшение качества жизни подтверждает благоприятный эффект руксолитиниба у пациентов с МФ, который проявляется в улучшении или разрешении системных симптомов, облегчении боли и дискомфорта в животе, улучшении аппетита, улучшении функциональной активности.

Рекомендуемые стартовые дозы руксолитиниба составляют: 20 мг дважды в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов более 200 тыс./мм³;

15 мг дважды в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов между 100 и 200 тыс./мм³;

5 мг дважды в сутки для пациентов с количеством тромбоцитов между 50 и 100 тыс./мм³.

Полученные результаты исследования показали, что побочные эффекты руксолитиниба, как правило, управляемые и не приводят к отмене терапии. Наиболее частые из них — тромбоцитопения и анемия. Тромбоцитопения обычно контролируется уменьшением дозы препарата или временным прекращением приема. В некоторых случаях может потребоваться переливание тромбоцитов по клиническим показаниям. Нейтропения обычно обратима и требует временного прекращения приема препарата. Пациентам с анемией может потребоваться переливание крови.

Терапия руксолитинибом приводит к быстрому и устойчивому сокращению спленомегалии, улучшению качества жизни и снижению выраженности симптомов заболевания.

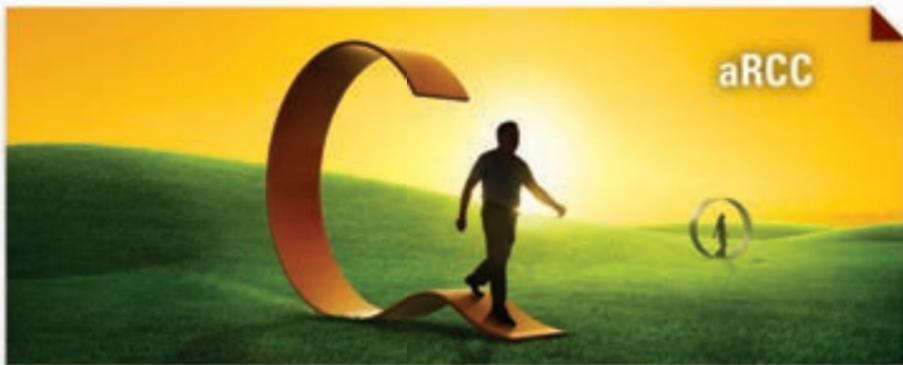
Подготовила Катерина Котенко

АФИНИТОР: Прерывая замкнутый круг традиционной терапии



ABC

АФИНИТОР: Препарат выбора в терапии HR+/HER2 – распространенного рака молочной железы, позволяющий преодолеть резистентность к эндокринной терапии. (1-4)



aRCC

АФИНИТОР: Вторая линия таргетной терапии распространенной почечно-клеточной карциномы при неэффективности или непереносимости ингибиторов ангиогенеза. (1,2)



PNET

АФИНИТОР: Первая линия терапии распространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. (1,2)

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющих доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Афинитор.** Форма выпуска: таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг или 10 мг эверолимуса. **Показания к применению:** Дозировка 5 мг и 10 мг: – Лечение прогрессирующего гормон-рецептор-положительного, HER2 негативного рака молочной железы в комбинации с экеместаном у женщин в постменопаузальном периоде, у которых отсутствуют быстро прогрессирующие заболевания внутренних органов, если предшествующая терапия нестероидными ингибиторами ароматазы привела к рецидиву или прогрессии. – Лечение неоперабельных или метастатических, хорошо или умеренно дифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы у взрослых пациентов с прогрессирующим заболеванием. – Лечение пациентов с почечно-клеточной карциномой на поздней стадии, у которых заболевание прогрессировало на фоне или после приема VEGF-терапии (направленной на фактор роста эндотелия сосудов). – Лечение пациентов в возрасте от 3 лет субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЭГА), связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), требующей терапевтического вмешательства, за исключением хирургического. – Лечение взрослых пациентов с почечной ангиомиолипомой, связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), при которой существует риск осложнений (например, размер опухоли, наличие аневризмы, наличие нескольких опухолей или двусторонние опухоли), которые не требуют хирургического вмешательства. Доказательство основывается на анализе изменения объема ангиомиолипомы. Дозировка 2,5 мг: Лечение пациентов в возрасте от 3-х лет с субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЭГА), связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), требующей терапевтического вмешательства, за исключением хирургического. **Противопоказания:** Чувствительность к Сиролимусу. Повышенная чувствительность к действующему веществу, к другим производным рапамидина или к любому вспомогательному веществу. **Нежелательные реакции:** очень часто: инфекции (вкл. все реакции «инфекции и инвазии» системы по классу органа (например пневмония, сепсис и отдельные случаи оппортунистических инфекций [например аспергиллез, кандидоз и гепатит В]), инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, отиты, анемия, тромбоцитопения, повышение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, снижение уровня глюкозы, снижение уровня фосфатов, анорексия, нарушение вкусовых ощущений, головная боль, судороги, перикардиальных выпот, пневмонит, одышка, эпистаксис, кашель, плевральный выпот, стоматит, диарея, воспаление слизистой оболочки, рвота, тошнота, снижение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, высыпания, акне, угревой дерматит, сухость кожи, зуд, поражения ногтей, усталость, слабость, периферические отеки, гипертермия, уменьшение массы тела, снижение уровня иммуноглобулина G в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы, нарушение уровня печеночных ферментов; часто: лейкопения, лимфопения, нейтропения, панцитопения, коагулопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитический уремический синдром, гемолиз, сахарный диабет, гипофосфатемия, гипокалиемия, гиперлипидемия, гипокальциемия, дегидратация, бессонница, тревожность, сонливость, потеря вкусовых ощущений, конъюнктивиты, отек век, гиперемия глаза, артериальная гипертензия, кровотечения, лимфоцеле, тромбозомболия вен, тромбоз трансплантата, тромбозомболия легочной артерии, одышка, воспаление глотки, нарушение дыхания, кровохарканье, гастрит, ощущение сухости во рту, боль в животе и рту, дисфагия, диспепсия, повышение уровня билирубина, ладонно-подошвенный эритродизестезийный синдром, розовый лишай, эритема, кожная эксфолиация, онихоклазия, поражения кожи, умеренная алопеция, боль в суставах, повышение уровня креатинина, почечная недостаточность (в том числе острая почечная недостаточность), протеинурия, инфекции мочевыводящих путей, вторичная аменорея/дисбаланс ЛГ / ФСГ, аменорея, повышение уровня ЛГ, нерегулярные менструации, менструации с задержкой, меноррагия, вагинальные кровотечения, кисты яичника, эректильная дисфункция, боль в груди, боль, раздражительность. **Регистрация:** PC UA/11439/01/01-02 от 20.04.2011. и UA/11439/01/03 от 29.07.2013. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Представительство «Новartis Фарма Сервисес АГ» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская 29, тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.

Ссылки: 1. Инструкция для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group, Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4250-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:514-523. 4. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus Postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:520-529.

NOVARTIS
ONCOLOGY



АФІНІТОР
таблетки
эверолимус

449352/AFI/A/3/12.15/12000

Новые возможности эндокринной терапии при распространенном раке молочной железы

Обзор современных рекомендаций

Распространенный рак молочной железы (РМЖ) поддается лечению, но по-прежнему остается слабокурабельным заболеванием, основными целями терапии которого являются увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Несмотря на успехи последних лет, достигнутые в терапии HER2-положительного и люминального подтипов РМЖ, медиана общей выживаемости среди всех пациентов с распространенными стадиями заболевания составляет 2-3 года, хотя диапазон в пределах группы достаточно велик. Несмотря на бесспорные результаты в применении таргетной терапии при РМЖ, эндокринная терапия (ЭТ) ингибиторами ароматазы III поколения (летрозолом, анастрозолом и экземестаном) при гормонположительном распространенном РМЖ позволяет улучшить общую выживаемость больных и является стандартом лечения первой линии для женщин в постменопаузе. В то же время первичная и приобретенная резистентность заметно ограничивают успех этой терапевтической стратегии. На сегодняшний день предложены конкретные опции для назначения и переключения ЭТ при лечении гормонположительного и HER2-негативного РМЖ, основанные на последних данных клинических исследований, что позволяет увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

В настоящее время существует ряд признанных терапевтических стандартов для лечения РМЖ. В 2005 г. была создана целевая группа онкологов для разработки международных рекомендаций и поиска новых стратегий контроля распространенного РМЖ, которые могут быть применены по всему миру, а также выявления областей, в которых необходимы дальнейшие исследования. Первая Международная конференция по созданию рекомендаций по диагностике и лечению распространенного РМЖ (ABC1) состоялась в ноябре 2011 г. и была ориентирована на создание четких рекомендаций. Вторая Международная конференция (ABC2) состоялась в ноябре 2013 г. и была направлена на обновление существующих рекомендаций.

В рекомендациях ABC1 (2011) были представлены убедительные доказательства того, что ЭТ является предпочтительным вариантом для гормонположительного РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов, а также в случаях, когда отсутствуют признаки резистентности к ЭТ или когда заболевание быстро прогрессирует, что требует быстрой терапевтической реакции. Для женщин в пременопаузе подавление функции яичников или их удаление в сочетании с дополнительной ЭТ является терапией первого выбора.

В 2011 г. было предложено применять ингибитор ароматазы (ИА) в качестве первой линии ЭТ у пациенток в постменопаузе. В то же время тамоксифен был представлен как возможный вариант первой линии терапии у ряда пациенток в странах с низким и средним уровнем доходов, а также при отсутствии резистентности к тамоксифену.

После рецидива на терапию ИА в качестве возможных вариантов были представлены различные препараты ЭТ с разными механизмами действия (фулвестрант, мегестрол ацетат).

В последние годы возникла необходимость в пересмотре и модернизации существующих рекомендаций, что было вызвано накоплением результатов исследований, посвященных изучению сочетания эверолимуса и ИА при лечении HER2-негативного и гормонположительного РМЖ у пациенток с приобретенной устойчивостью ЭТ. Также требовалось введение ряда новых определений, которые отсутствовали в рекомендациях ABC1.

В рекомендации ABC2 (2014) были включены определения, касающиеся таких понятий, как «висцеральный криз» и «резистентность к ЭТ». Висцеральный криз – тяжелая дисфункция внутренних органов, определяемая по симптомам и результатам лабораторных исследований, а также быстрое прогрессирование заболевания. Висцеральный криз подразумевает под собой не просто наличие висцеральных метастазов, но и «висцеральное ухудшение», то есть клиническое показание для более быстрой, агрессивной, терапии.

Первичная резистентность к ЭТ – это развитие рецидива в течение первых 2 лет адъювантной ЭТ или прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес первой линии ЭТ при метастатическом РМЖ.

Вторичная (приобретенная) резистентность к ЭТ – развитие рецидива во время адъювантной ЭТ после первых 2 лет лечения или в течение 12 мес после завершения адъювантной ЭТ, или прогрессирование заболевания после 6 мес после проводимой ЭТ у пациенток с метастатическим РМЖ.

Как и ранее, в рекомендациях ABC2 было отмечено, что ЭТ является предпочтительным вариантом для гормонположительного и HER2-негативного РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. В качестве первой линии ЭТ у пациенток в постменопаузе применяются ИА или тамоксифен, в зависимости от типа и продолжительности адъювантной ЭТ. Схема с использованием высоких доз (500 мг) фулвестранта в данном случае может быть как вариант терапии.

Комбинация эверолимуса в ИА является допустимым вариантом для пациенток в постменопаузе при наличии прогрессирования заболевания после использования нестероидных ИА. Данное решение было основано на представленных результатах исследования BOLERO-2.

Напомним, что в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы BOLERO-2 было показано, что эверолимус (mTOR-ингибитор) расширяет возможности лечения для женщин в постменопаузе с гормонположительным, HER2-негативным распространенным РМЖ, который прогрессирует на фоне терапии нестероидным ИА. Эверолимус при добавлении к экземестану обеспечивает значительное продление выживаемости

без прогрессирования (около 5 мес). Данные, представленные консенсусом ABC2, продемонстрировали также увеличение общей медианы выживаемости на 4 мес, однако оно не было статистически достоверным.

Кроме того, в пользу включения терапии эверолимусом в рекомендации ABC2 свидетельствуют результаты исследования TAMRAD, в котором сравнивали лечение комбинацией эверолимуса с тамоксифеном с монотерапией тамоксифеном у пациенток с резистентностью к ИА. В исследовании TAMRAD было показано продление общей выживаемости на фоне комбинированного лечения.

В рекомендации ABC2 вошло положение, что добавление эверолимуса к ингибиторам ароматазы является допустимым вариантом для пациенток в постменопаузе с прогрессированием заболевания после терапии нестероидным ИА, поскольку приводит к значительному продлению выживаемости без прогрессирования. При принятии решения о назначении комбинированного лечения нужно учитывать токсичность, связанную с применением данной комбинации, и основываться на специфике конкретного клинического случая. Преимущества, достигаемые при применении комбинированной терапии, должны быть оценены с учетом развития токсических эффектов, таких как стоматит, пневмония, явления гипергликемии. Назначение комбинированного лечения эверолимуса с экземестаном должно производиться врачами, имеющими опыт в управлении побочными эффектами, которые развиваются при применении этих препаратов.

Таким образом, согласно рекомендациям ABC2 оптимальный режим терапии после ИА на сегодняшний день не определен. Доступные варианты лечения включают (но не ограничиваются таковыми) тамоксифен, ИА с другим механизмом действия (фулвестрант, мегестрол ацетат) и эверолимус в сочетании с ИА.

Эверолимус используется перорально, что оптимально для пациента. Кроме того, использование комбинации с экземестаном характеризуется оптимальным профилем безопасности, что расширяет возможности терапии для пациенток с прогрессирующим гормонположительным и HER2-негативным распространенным РМЖ после ИА.

Учитывая тот факт, что в рекомендациях ABC2, NCCN отсутствуют четкие алгоритмы переключения последовательности ЭТ при развитии прогрессирования заболевания, с практической точки зрения представляют интерес рекомендации немецкой группы специалистов AGO 2013. Для пациенток в постменопаузе рекомендовано несколько вариантов ЭТ. Обновленный анализ исследований SWOG и FACT поддерживает назначение фулвестранта в дозе 500 мг после адъювантной терапии ИА. Фулвестрант стал одним из предпочтительных вариантов в первой или второй линии ЭТ первичного РМЖ. Фулвестрант в дозе 250 мг остается утвержденным вариантом лечения, согласно результатам современных исследований его эффективность сопоставима с ИА (рис. 1 и 2).



Рис. 1. Терапевтический алгоритм после адъювантной терапии тамоксифеном



Рис. 2. Терапевтический алгоритм после адъювантной терапии ИА

Согласно рекомендациям ABC2 и AGO применение эверолимуса в сочетании с экземестаном рекомендовано во второй линии терапии у женщин, которые принимали тамоксифен в адъювантном режиме при HER2-негативном и гормонположительном метастатическом РМЖ. Для пациенток, которые уже получали терапию нестероидными ИА в адъювантном режиме и у которых развился рецидив в течение 12 мес, эверолимус в сочетании с экземестаном является единственным рекомендуемым вариантом лечения (алгоритм рекомендаций AGO, рис. 1 и 2). Сочетание эверолимуса с тамоксифеном было обновлено как рекомендованное лечение на основе результатов рандомизированного исследования TAMRAD.

Источники

1. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2013.
2. ESO-ESMO 2-nd international consensus guidelines for advanced breast cancer, ABC2, 2014.

Подготовила Катерина Котенко

Цитологическая диагностика злокачественных опухолей в Украине: проблемы и решения



19-20 октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной цитологической диагностики злокачественных опухолей», которая проводилась Национальным институтом рака (НИР) при поддержке Министерства здравоохранения Украины. Для совместного обсуждения результатов исследований и актуальных вопросов, касающихся деятельности цитологических лабораторий, собрались специалисты из разных регионов Украины.



Заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической цитологии НИР, доктор медицинских наук, профессор Людмила Севастьяновна Болгова рассмотрела особенности проведения цитологического скрининга рака шейки матки (РШМ) в Украине и перспективы повышения его эффективности. Она напомнила, что статистические данные свидетельствуют о повышении заболеваемости РШМ среди молодых женщин (до 30 лет); зафиксированы случаи смерти от этого заболевания в возрасте до 25 лет. Женщины не информированы о значимости регулярных профилактических осмотров, а также о том, что предраковое состояние лечится и развитие инфильтративной формы РШМ можно предупредить. Данное заболевание является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения скрининга, так как имеет распознаваемую преคลินิกескую фазу и длительный период развития. Кроме того, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения.

Скрининг РШМ требует скоординированной работы организаторов здравоохранения, гинекологов и цитологов, а также предполагает проведение цитологического исследования мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала. Работы многих авторов подтверждают, что цитологический метод исследования является чувствительным в диагностике предраковых состояний (дисплазий) и начального преคลินิกеского РШМ. Профессор Л.С. Болгова отметила, что роль цитолога в системе проведения скрининга чрезвычайно важна: от цитологического заключения зависит алгоритм дальнейшего обследования и лечения. В свою очередь цитологи рассчитывают на оптимальный результат работы гинекологов, получение от них информативного цитологического материала, что позволит повысить эффективность результатов обследования пациенток.

В 2014 г. научно-исследовательской лабораторией клинической цитологии НИР были получены отчеты о проведении цитологического скрининга РШМ в различных областях Украины. Эти данные подтверждают возможность получения адекватного материала для проведения цитологического исследования, независимо от применяемого метода. После изучения отчетов Л.С. Болгова порекомендовала своим коллегам сопоставлять результаты цитологического и гистологического исследований. Лаборатория клинической цитологии НИР всегда готова оказывать информационную и консультативную поддержку специалистам из других регионов страны.

При поддержке Министерства здравоохранения гинекологи и цитологи совместными усилиями смогут изменить ситуацию с ранней диагностикой РШМ. Для организации и проведения скрининга РШМ во всех городах необходимо привлечь администрацию онкологических диспансеров, оказать содействие в приобретении компьютеров и необходимого оборудования для

цитологических лабораторий. Важно создать специальную информационную службу, которая должным образом организует оповещение украинских женщин о необходимости проведения скрининговых обследований. При этом гинекологи и цитологи должны работать в одной команде и, при необходимости, обсуждать результаты цитологического обследования и клинические данные пациенток.



В докладе **заведующей отделом эндокринной патоморфологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины, доктора медицинских наук Виктории Геннадьевны Хоперии** были рассмотрены современные аспекты цитологической диагностики цервикальной неоплазии. Говоря об истории изучения проблемы, она отметила, что диагностика РШМ начала развиваться еще во времена Гиппократ и Галена, которые описали инвазивную форму заболевания. В начале прошлого века на-

экономически выгодным. При этом используются такие методы окраски: по Май-Грюнвальду-Гимзе, по Паппенгейму и Папаниколу (ПАП-тест).

экономически выгодным. При этом используются такие методы окраски: по Май-Грюнвальду-Гимзе, по Паппенгейму и Папаниколу (ПАП-тест).

Докладчица отметила преимущества проведения ПАП-теста, который, обладая высокой эффективностью визуальной оценки клеточного материала, используется как при традиционном исследовании, так и при жидкостной цитологии, и входит в систему скрининга РШМ во всех развитых странах мира.

Однако ПАП-тест имеет свои ограничения: исследование мазков традиционным методом снижает качество препаратов, нет возможности изучить весь полученный клеточный материал, отсутствует гарантия стандартизации окраски стекол, а многослойное расположение клеточных элементов часто приводит к ложным результатам. Кроме того, невозможно осуществить полимеразную цепную реакцию (ПЦР), провести исследование на вирус папилломы человека и инфекции, передающиеся половым путем.

Указанные ограничения приводят к неточностям в диагнозах, в связи с чем необходимо применять современные технологии жидкостной цитологии. Одобренные Администрацией по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и введенные в протоколы цитологического скрининга РШМ тесты: по Папаниколу Thin Prep применяется с 1996 г., а по Папаниколу Sure Path – с 1999 г.

Говоря о преимуществах жидкостной цитологии, В.Г. Хоперия подчеркнула, что использование данного метода позволяет получить однослойные клеточные препараты, свободные от слизи и элементов воспаления, минимизировать влияние внешних факторов, снижающих эффективность метода, уменьшить количество неинформативных образцов и необходимость повторных исследований. Кроме того, при традиционном ПАП-тесте исследуется не более 20% от всего полученного клеточного материала, тогда как использование метода жидкостной цитологии обеспечивает исследование 100% клеток, полученных из шейки матки.

В 2015 г. в одной из частных лабораторий г. Киева проведен сравнительный анализ традиционного ПАП-теста и метода жидкостной цитологии. Результат показал повышение эффективности выявления CIN I в 2,2 раза: 2-7% – при традиционном ПАП-тесте и 11-15% – при ПАП-тесте методом жидкостной цитологии. Кроме того, в 10 раз увеличилась выявляемость CIN II, CIN III: 0,13-0,47% – при традиционном ПАП-тесте и 0,5-3% – при ПАП-тесте жидкостным методом.



Кандидат биологических наук Евгения Александровна Логинова от имени коллектива авторов научно-исследовательской лаборатории клинической цитологии НИР выступила с докладом, посвященным главным организационным составляющим в работе цитологической лаборатории (ЦЛ).

ЦЛ должна работать с учетом всех нормативных документов, соответствовать требованиям аттестации и придерживаться классификации Всемирной организации



чали диагностировать бессимптомные внутриэпителиальные поражения шейки матки (ШМ). С 70-х годов применяется морфологическая классификация Richart (1968), согласно которой все патологические процессы предзлокачественного характера формулируются как «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (carcinoma in situ, CIN). CIN I соответствует слабой дисплазии, CIN II – умеренной, CIN III – тяжелой дисплазии и преинвазивному раку. Кроме того, недавно были определены геномные изменения диспластических клеток.

В диагностике РШМ применяются следующие морфологические методы: цитологический, патогистологический, иммуногистохимический и/или иммуноцитохимический. По словам В.Г. Хоперии, инвазивный РШМ не сложен с точки зрения цитологической диагностики. Основная задача цитолога – обеспечить раннее выявление нетипичного разрастания незрелого плоского эпителия в пределах базальной мембраны (CIN).

Известно, что цитологическое исследование ШМ в качестве основного метода скрининга является наиболее быстрым, максимально эффективным, неинвазивным и

здравоохранения. Ежедневная деятельность ЦЛ направлена на обеспечение адекватной цитологической диагностики. Соответственно для выдачи цитологического заключения необходимо соблюдение множества факторов, одним из которых является уровень квалификации и опыт цитолога.

Существуют четыре типа цитологических заключений. Установленный высококвалифицированным специалистом **положительный цитологический диагноз**, совпадающий с данными клинико-рентгенологических и инструментальных исследований, является юридически значимым и служит основанием для специального лечения.

Предположительный цитологический диагноз не имеет юридической значимости и является основанием для проведения дополнительного забора материала.

Описание с указанием на атипические клетки означает, что в препарате присутствуют одиночные атипические клетки либо клетки со слабо выраженными признаками атипии, что является недостаточной информацией для окончательного цитологического заключения.

Отрицательный цитологический ответ констатирует отсутствие информации о заболевании, но формально не опровергает клиническое предположение о возможном наличии патологического процесса.

Неинформативный материал свидетельствует об отсутствии в препарате клеточных элементов. Е.А. Логина подробно рассказала о строгой отчетности, о контроле качества, а также об архивировании препаратов и ведении рабочих журналов, что имеет важное значение в работе цитологической лаборатории. В целом для улучшения деятельности ЦЛ требуется осуществлять постоянный контроль при заборе материала для цитологического исследования и проведение анализа качества мазков. Чрезвычайно важно проводить сопоставление цитологически установленного диагноза и результатов цитологической верификации с заключительным клиническим диагнозом.



С докладом «Иммуноцитохимические исследования пунктатов костного мозга у больных с В-клеточными неходжкинскими лимфомами» от имени коллектива авторов **отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР)** выступила **доктор медицинских наук Лилия Михайловна Скляренко**.

Она представила данные, полученные в результате проведения иммуноцитохимических исследований, акцентировав внимание на принципиально важных и ответственных моментах в процессе иммуногистохимического исследования В-клеточных неходжкинских лимфом.

Л.М. Скляренко напомнила о классификации опухолей из зрелых В-клеток и об этапах дифференцировки В-лимфоцитов в норме и при основных формах В-клеточных опухолей, рассмотрела патогенетические механизмы и базисные подходы к классификации лимфом, обращая особое внимание на цитогенетические аномалии и экспрессию ряда онкогенов и генов-супрессоров опухолей при различных типах неходжкинских лимфом.

Говоря о нозологических формах заболевания, автор отметила, что частота поражения костного мозга и 5-летняя выживаемость при лимфообластной лимфоме составляют 50 и 26%, при лимфоме из малых лимфоцитов – 72 и 51%, при лимфоплазмозитарной лимфоме – 73 и 59% соответственно. При остальных распространенных нозологических формах эти показатели значительно ниже.

При использовании цитоморфологического, цитохимического и иммуноцитохимического методов и, основываясь на панели для дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом, цитологи отдела исследовали изменения количества лимфоцитов в крови, экспрессирующих CD20, CD3, CD4, CD8. Они также отметили, что данный показатель варьирует при определенных заболеваниях и состояниях. Исследователями была составлена таблица результатов иммунофенотипирования клеток при В-клеточных лимфомах, в которой приведены нозологические формы с соответствующими экспрессиями антигенов на поверхностных мембранах.

Все представленные в докладе данные получены в результате исследований, проведенных под руководством **заведующего отделом иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР, доктора медицинских наук, профессора Даниила Фишелевича Глузмана**. Эти данные могут быть использованы отечественными цитологами для улучшения эффективности и результативности цитологической диагностики В-клеточных неходжкинских лимфом.



От имени коллектива авторов **НИР и Украинского центра диагностики и лечения трофобластических опухолей в г. Киеве старший научный сотрудник отделения онкогинекологии НИР Наталия Павловна Цип** в своем докладе «Возможности цитологического метода в диагностике и лечении трофобластической болезни беременности» показала актуальность проблемы данного заболевания.

Трофобластическая болезнь – группа доброкачественных и злокачественных новообразований, развившихся из трофобластов плаценты. Имея разную гистологическую структуру, различные формы трофобластической болезни обладают такими общими чертами: они имеют общий материнский геном и секрецию хорионического гонадотропина (ХГ) человека.

Трофобластические опухоли беременности (ТОБ) – группа взаимосвязанных образований, которые включают в себя 5 клиникопатологических типов: полный пузырный занос, частичный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома и трофобластическая опухоль плацентарного ложа.

Наиболее часто в клинической практике встречается пузырный занос, представляющий собой патологически измененный ворсинчатый хорион в виде множества пузырьков различной величины, наполненных прозрачной жидкостью, которые полностью (полный занос) или частично (частичный занос) замещают ткань плаценты. В центральных отделах некоторых таких ворсин образуются полости, содержащие слизеподобную жидкость. Элементы пузырного заноса могут как свободно находиться в полости матки, так и быть связанными с ее стенкой.

Н.П. Цип отметила, что трофобластическая болезнь встречается относительно редко. Так, заболеваемость пузырным заносом в Украине составляет 0,34 случая на 1000 беременностей. Этот показатель кажется не очень высоким, однако анализ распределения таких случаев в нашей стране показал, что в некоторых регионах их частота увеличивается до 0,9 случаев на 1000 беременностей. Таким образом, Украина по показателям заболеваемости ТОБ находится на втором месте в Европе после Великобритании.

Относительно низкая распространенность трофобластических опухолей приводит к частым ошибкам в их диагностике и лечении. Поэтому в 2011 г. было создано Европейское общество по лечению трофобластической болезни (ЕОТТД). Данная инициатива предусматривает создание регистра всех случаев заболевания (в том числе пузырного заноса), обязательный пересмотр микропрепаратов морфологом-консультантом при постановке диагноза ТОБ, создание единого европейского протокола по диагностике и лечению ТОБ (пузырного заноса и злокачественных трофобластических опухолей), а также необходимость проведения дальнейших исследований по изучению биологии трофобластических опухолей.

На IV конгрессе ЕОТТД в 2015 г. принят важный консенсус, в котором определены подходы к диагностике и лечению трофобластических опухолей. В документе предусматриваются стандарты лечения полного (вакуум-аспирация, кюретаж, внутривенное введение окситоцина и введение анти-D-иммуноглобулина) и частичного пузырного заноса (медикаментозная эвакуация, хирургический кюретаж в малых сроках). В протоколе подчеркнуто, что плановое хирургическое лечение кист яичников (46%) при пузырном заносе не показано. Кроме того, часто возникающее при данной патологии поражение легких не нуждается

в специализированном лечении, поскольку узловые образования в легких размерами до 2 см могут подвергаться обратному развитию.

Специалисты подчеркивают, что клинически значимым диагностическим маркером трофобластических опухолей является определение уровня ХГ человека в сыворотке крови. Они также указывают на необходимость лечения пациенток с данным заболеванием в единственном в Украине специализированном трофобластическом центре, который работает на базе НИР, где уровень оказания помощи таким больным полностью соответствует европейскому.

В рамках конференции были также рассмотрены вопросы, касающиеся морфологических особенностей клеток при конкретных опухолях разной локализации. Об особенностях диагностики солидно-псевдопапиллярной опухоли (СППО) поджелудочной железы, развивающейся преимущественно у молодых женщин, от имени коллектива авторов научно-исследовательской лаборатории клинической цитологии НИР рассказала **Светлана Вячеславовна Мариненко**. Следует отметить, что СППО – это редкое, обычно доброкачественное новообразование, характеризующееся бессимптомным течением, медленным ростом и сравнительно благоприятным прогнозом.

Марина Михайловна Оношко от имени коллектива авторов НИР и Киевской городской больницы № 10 выступила с докладом «Сравнительные цитоморфологические и цитогенетические особенности клеток поджелудочной железы в норме и при раке». Она представила результаты исследований, в ходе которых был выявлен ряд характерных признаков для клеток поджелудочной железы в норме, которые можно признать как контрольные. Для сравнения были приведены характерные цитоморфологические и цитогенетические признаки клеток поджелудочной железы, которые свидетельствуют о наличии рака этого органа, а также значительно отличаются от признаков клеток в норме.

Профессор Людмила Севастьяновна Болгова рассмотрела классические цитоморфологические признаки и результаты иммуноцитохимического исследования при диагностике опухолей печени и поджелудочной железы. Она отметила, что опухоли поджелудочной железы и печени являются частым материалом, который анализируют в научно-исследовательской лаборатории клинической цитологии НИР. Представляя особенности, выявленные при диагностике, Л.С. Болгова акцентировала внимание на том, что хотя классические цитоморфологические признаки являются основными, анализируемыми при диагностике, но применение иммуноцитохимических исследований помогает в ряде случаев уточнить генез опухоли, в том числе дифференцировать первичные и вторичные новообразования.

Виктория Геннадьевна Хоперия посвятила свое выступление особенностям цитологической диагностики заболеваний щитовидной железы. В процессе обсуждения вопросов и проблем относительно скрининга ШМ в Украине **доцент Александр Петрович Пересунько** рассказал о возможностях внедрения в практику исследований современного оборудования. Были представлены интересные данные, касающиеся опыта использования цитоблоков в дифференциальной диагностике метастатических поражений серозных оболочек. Так, иммуноцитохимическое исследование на цитоблоках при диагностике метастатических серозитов позволяет повысить точность цитологической диагностики и оптимально сохранить гистохимические и иммуноцитохимические особенности клеток и тканей.

Работа научно-практической конференции сопровождалась дискуссиями и активным обменом практическими наработками. Участники едины в своем мнении о значимости поддержания продуктивной коммуникации между цитологами, патоморфологами, гинекологами и др. Благодаря совместным усилиям и совершенствованию междисциплинарных подходов в диагностике и лечении онкологических заболеваний в развитии украинской цитологической службы отмечается расширение спектра материалов исследования. Оно продиктовано интересами клинической практики и углубленными цитологическими исследованиями.

Подготовила **Снежана Галузова**
Фото автора

АВАСТИН®

бевацизумаб



- Метастатический колоректальный рак (1-я, 2-я линии)¹.
- Распространённый эпителиальный рак яичников (1 линия)¹.
- Рецидивирующий эпителиальный рак яичников чувствительный/резистентный к препаратам платины¹.
- Метастатический рак молочной железы (1-я линия)¹.
- Распространённый нерезектабельный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)¹.
- Распространённый и/или метастатический почечно-клеточный рак (1 линия)¹.

Угнетение
роста опухоли¹

Достоверное
увеличение показателей
выживаемости²⁻⁸

АВАСТИН®

Международное непатентованное название: бевацизумаб. **Лекарственная форма и состав.** Концентрат для раствора для инфузий во флаконе. 4 мл концентрата для раствора для инфузий содержит 100 мг (25 мг/мл) бевацизумаба; 16 мл концентрата для раствора для инфузий содержит 400 мг (25 мг/мл) бевацизумаба.

Показания. Лечение метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапией (ХТ) на основе производных фторпиримидина. Лечение метастатического рака молочной железы: в качестве первой линии лечения в комбинации с паклитакселом; в качестве первой линии лечения в комбинации с капецитабином (когда лечение другими схемами ХТ, считается неуместным). Лечение распространённого нерезектабельного метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легкого: в качестве первой линии лечения в комбинации с ХТ на основе производных платины. Лечение распространённого и/или метастатического почечно-клеточного рака: в качестве первой линии терапии в комбинации интерфероном альфа-2а. Лечение распространённого эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины у взрослых пациентов: в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Лечение первого рецидива эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, чувствительного к лечению препаратами платины: в комбинации с карбоплатином и гемцитабином у взрослых пациентов, которые не получали предыдущую терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF, либо средствами, деятельность которых направлена на рецептор VEGF. Лечение рецидивирующего эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, резистентного к лечению препаратами платины: в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином у взрослых, получавших не более двух предыдущих режимов химиотерапии и не получавших лечения бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF или препаратами, действие которых направлено на рецептор VEGF.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к бевацизумабу или какому-либо другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или другим гуманизированным антителам. Беременность. **Способ применения и дозы.** Лечение препаратом Авастин® рекомендуется продолжать до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности (доказана эффективность продолжения лечения бевацизумабом после первого прогрессирования метастатического колоректального рака; первая линия лечения распространённого эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины — до прогрессирования основного заболевания или в течение максимально 15 мес., или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше). Дозировка зависит от диагноза, массы тела пациента и рассчитывается индивидуально в каждом случае. Препарат вводят в виде внутривенной инфузии. Частота инфузий зависит от дозировки. Вводить препарат Авастин® внутривенно струйно или болюсно нельзя! Начальную дозу препарата вводят в течение 90 мин., продолжительность следующих введений зависит от переносимости. Авастин® должен готовиться к применению в асептических условиях для обеспечения стерильности приготовленного раствора. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.

Если препарат не использован сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора является ответственностью пользователя, хранить готовый раствор можно в течение не более 24 ч. при температуре от 2 до 8 °С при условии, что разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Побочное действие. Наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе. Наиболее серьезные побочные реакции: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканья, что чаще встречается у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, артериальная тромбоэмболия, серьезные осложнения заживления ран.

Иммунологические и биологические свойства. Бевацизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое получают с помощью ДНК-технологии в клетках яичников китайского хомячка. Связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), ключевым фактором образования и развития сосудов, таким образом, угнетая связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности VEGF приводит к снижению васкуляризации опухолей, нормализует непораженные опухолью сосуды, угнетает образование новых сосудов в опухоли, таким образом, угнетая рост опухоли. Введение бевацизумаба приводит к угнетению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при разных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует таковым у эндогенного IgG, в основном — это протеолитический катаболизм во всех клетках организма.

Условия хранения. Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности — 2 года.

Условия отпуска — по рецепту. Информация представлена в сокращенном виде. Более детальная информация относительно медицинского иммунобиологического препарата Авастин® содержится в инструкции по применению (утверждена приказом МЗ Украины 15.03.2013 р. № 205; сертификат о государственной регистрации № 547/13-300200000 от 15.03.2013г. Изменения внесены: приказ МЗ Украины от 20.08.2015 № 537). Дата последнего пересмотра: 20.08.2015

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

1. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013). 2. Hurlwitz H., et al. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-2342. 3. Burger RA, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83. 4. Sandler, et al. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550. 5. Crino, et al. Lancet Oncol 2010, 11(8): 733-740. 6. Patel, et al. Jour of Clin Oncol., 2013; 31 (34):4349-57. 7. Melichar B. et al. Annals of Oncol., 2013; 24(9):2396-2402. 8. Gray R et al. Jour of Clin Oncol, 2009; 27(30): 4966-4972

Роль бевацизумаба в лечении рака яичников

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований

В обзоре представлены результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности антиангиогенной терапии бевацизумабом у больных с раком яичников (РЯ) при добавлении его к химиотерапии (ХТ) первой линии, при платиночувствительном и платинорезистентном рецидивах.

Во всем мире РЯ занимает 7 место среди самых распространенных злокачественных новообразований у женщин. Каждый год в мире диагностируется около 230 тыс. новых случаев и примерно 150 тыс. летальных исходов — больше чем от любого другого гинекологического рака. По уточненным данным Национального канцер-регистра, в Украине в 2013 г. общее количество впервые выявленных случаев РЯ составило 4216; продолжительность жизни у 27,9% пациенток не достигла 1 года с момента выявления заболевания. Низкий показатель годичной выживаемости во многом связан с поздней диагностикой: около 60,4% опухолей яичников на момент постановки диагноза находятся в стадии III–IV.

В настоящее время основным методом терапии РЯ является хирургическое удаление максимально возможного объема опухоли с последующей ХТ. Поскольку в большинстве случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания, когда размеры опухоли достаточно велики и/или развились метастазы, пациентки часто неоперабельны либо им невозможно провести циторедуктивную операцию в оптимальном объеме. В этом случае продолжительность жизни больных зависит от эффективности применяемых схем консервативного лечения.

Внедрение в клиническую практику эффективных противоопухолевых препаратов, в частности препаратов платины, позволило добиться значительного непосредственного эффекта у большинства пациенток с распространенным РЯ. Комбинация производных платины и таксанов (в частности комбинация карбоплатина и паклитаксела) стала стандартом ХТ первой линии при распространенном эпителиальном раке яичников (ЭРЯ).

Несмотря на наличие активных цитостатиков, у значительного числа пациенток в различные сроки выявляется рецидив заболевания. Особенно высокому риску рецидива подвержены пациентки с IIIb–IV стадией РЯ. Так, показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) колеблется от 48,2% при стадии IIIa, снижаясь до 27,9 и 22,4% при стадиях IIIb и IIIc соответственно, и составляет лишь 13,7% при IV стадии заболевания (Heintz et al., 2006). Более того, у 15–20% пациенток с РЯ имеет место первичная лекарственная резистентность, в этих случаях не удается достичь терапевтического эффекта при использовании стандартных схем ХТ первой линии.

При выборе подхода к терапии после первого прогрессирования РЯ в первую очередь учитывают продолжительность бесплатинового интервала (времени от окончания предшествующего платиносодержащего режима до начала прогрессирования заболевания). Рецидивом РЯ считается наличие клинически или радиологически подтвержденного прогрессирования либо прогрессирования, отражающегося в увеличении концентрации

маркера СА125 (которое должно быть подтверждено при повторном анализе с интервалом не менее 1 недели).

В настоящее время в зависимости от скорости прогрессирования заболевания выделяют следующие типы рецидивов РЯ:

- **платиночувствительный рецидив**, при котором продолжительность бесплатинового интервала превышает 6 мес;
- **платинорезистентный рецидив**, при котором продолжительность бесплатинового интервала составляет менее 6 мес;
- **платинорефрактерный рецидив**, при котором прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время ХТ первой линии либо непосредственно после ее завершения.

Стандартным подходом к ХТ пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ является использование комбинированных режимов паклитаксела или гемцитабина с препаратами платины. Стандартный подход при платинорезистентном рецидиве — монотерапия (паклитаксел, доксорубин, топотекан); комбинированные режимы не показали преимуществ по сравнению с монотерапией. По данным целого ряда исследователей, эффективность лекарственного лечения рецидивов РЯ напрямую зависит от длительности бесплатинового интервала, возрастая пропорционально его продолжительности.

Бевацизумаб: основания для применения

Последние годы предпринимаются попытки улучшить результаты терапии ЭРЯ за счет воздействия на ангиогенез, который играет важную роль в процессе туморогенеза и метастазирования. Известно, что развитие опухолей яичников ассоциируется с высокими концентрациями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — белка, связанного с ростом и распространением опухоли. Исследования показали корреляцию между высокой концентрацией VEGF и развитием асцита, прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом у женщин с РЯ.

Эти исследования стали основанием для всестороннего изучения возможностей применения в лечении РЯ антиангиогенной таргетной терапии. Единственным антиангиогенным таргетным препаратом, эффективность которого подтверждена при РЯ, стал бевацизумаб (Авастин®), действие которого направлено на блокирование VEGF.

Было показано, что бевацизумаб может применяться в сочетании с широким спектром химиотерапевтических препаратов и другими противоопухолевыми методами лечения, практически не усиливая их побочные эффекты. Назначение бевацизумаба не требует определения генных мутаций, что существенно упрощает и ускоряет процесс диагностики и назначения лечения.

В первой линии терапии

Два рандомизированных исследования III фазы показали, что добавление бевацизумаба к первой линии ХТ при лечении распространенного РЯ значительно улучшало выживаемость пациенток с распространенным РЯ. В этих исследованиях отличались применяемые дозы бевацизумаба (15 мг/кг и 7,5 мг/кг) и продолжительность применения (15 и 12 мес).

В исследовании **GOG-0218** были включены 1873 ранее нелеченные женщины с распространенным ЭРЯ, первичным раком брюшины или фаллопиевой трубы, которым была выполнена циторедуктивная операция. Пациентки были распределены на 3 группы, которые, соответственно, получали:

- плацебо в сочетании со стандартной ХТ карбоплатином и паклитакселем с последующим приемом плацебо в течение общего периода лечения до 15 мес;
- бевацизумаб в сочетании со стандартной ХТ с последующим приемом плацебо в течение общего периода лечения до 15 мес;
- бевацизумаб в сочетании со стандартной ХТ с последующим приемом бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии в течение общего периода лечения до 15 мес.

В исследовании использовалась доза бевацизумаба 15 мг/кг (каждые 3 недели).

По итогам исследования **GOG-0218** у женщин, которые продолжали применять бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии, медиана ВБП достигла 14,1 мес по сравнению с 10,3 мес у женщин, которые получали только ХТ (Burger et al., 2011). У пациенток с IV ст. заболевания, получавших ХТ в сочетании с бевацизумабом и поддерживающую терапию бевацизумабом, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 40,6 мес по сравнению с 32,8 мес в группе, получавшей только ХТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97; Randall et al., 2013).

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании **ICON7** приняли участие 1528 пациенток с распространенной эпителиальной карциномой яичника, первичной карциномой брюшины или карциномой фаллопиевых труб, ранее не получавших лечение и имеющих высокий риск прогрессирования заболевания. Исследование **ICON7** было инициировано и проведено Международной группой по изучению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (GCIG). В исследовании оценивалась эффективность бевацизумаба в сочетании со стандартной ХТ (карбоплатин и паклитаксел) с последующим назначением только бевацизумаба, в сравнении с наблюдением.

Все участницы исследования были рандомизированы на 2 группы. Пациентки 1-й группы получили 6 курсов ХТ карбоплатином и паклитакселем. Пациентки 2-й группы получали бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг каждые 3 недели в сочетании с ХТ карбоплатином и паклитакселем (6 курсов), а также с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом до 12 мес.

При подведении итогов исследования отдельно были проанализированы результаты лечения 502 пациенток с РЯ, относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания. В эту группу вошли пациентки с заболеванием IV ст., неоперабельной III ст. или с субоптимальной

циторедукцией (>1 см) при III ст. Медиана ОВ (первичный анализ) в группе высокого риска составила 39,7 мес при добавлении бевацизумаба и 30,3 мес — у пациенток, получавших только ХТ (p=0,01) Медиана ВБП в группе высокого риска составила 16,0 мес при добавлении бевацизумаба и 10,5 мес у пациенток, получавших только ХТ (p<0,0001) (Oza et al., 2013). Медиана ВБП в общей популяции пациенток, получавших бевацизумаб в исследовании **ICON7**, составила 19,9 мес. Эти данные позволяют утверждать о выраженных преимуществах терапии бевацизумабом у пациенток с РЯ высокого риска.

Таким образом, добавление бевацизумаба к стандартной ХТ первой линии достоверно повышает ВБП; допустимо применение как дозы бевацизумаба 15 мг/кг, так и 7,5 мг/кг, а также разная продолжительность лечения (12 и 15 мес). Доза бевацизумаба 7,5 мг/кг не снижает эффективности лечения.

При платиночувствительном рецидиве

Лечение ЭРЯ после первого прогрессирования также предполагает назначение бевацизумаба. В крупном рандомизированном исследовании **OCEANS** бевацизумаб в дозе 15 мг/кг назначался в сочетании с карбоплатином и гемцитабином пациенткам, у которых бесплатиновый интервал после первой линии ХТ превышал 6 мес. После 6 курсов ХТ больные получали поддерживающее лечение бевацизумабом или плацебо, которое продолжалось до начала прогрессирования заболевания (С. Aghajanian, 2011). В этом исследовании продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы ВБП с 8,4 мес в группе контроля до 12,4 мес в группе больных, получавших бевацизумаб (p<0,0001). Кроме того, отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 52%.

В группе больных, получавших бевацизумаб, частота объективного ответа достигала 78,5% по сравнению с 57,4% в группе, получавшей только ХТ (p<0,0001). Частота полного ответа в этих группах составляла 17,3 и 9,1% соответственно, частичного ответа — 61,2 и 48,3% соответственно. Продолжительность ответа на лечение в группе, получавшей бевацизумаб, составила 10,4 мес по сравнению с 7,4 мес в контрольной группе (ОР=0,534; 95% ДИ 0,408–0,698).

Результаты исследования OCEANS доказывают, что добавление бевацизумаба к ХТ достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ. Кроме того, добавление бевацизумаба к ХТ значительно увеличивает частоту и продолжительность ответа.

При платинорезистентном рецидиве

По данным G.J. Rustin (2010), после первого рецидива заболевания 75% пациенток с распространенным ЭРЯ остаются чувствительными к препаратам платины, но 25% больных приобретают платинорезистентность. Из пациенток с распространенным ЭРЯ, достигших полной ремиссии

Продолжение на стр. 30.

Роль бевацизумаба в лечении рака яичников

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований

Продолжение. Начало на стр. 29.

после первой линии терапии, у 60% выявляется резистентность к препаратам платины при рецидиве заболевания (E. Pujade-Lauraine, 2014). При дальнейшем прогрессировании практически все пациентки становятся платинорезистентными.

Первые доказательства эффективности добавления бевацизумаба к ХТ при платинорезистентном РЯ получены в рандомизированном исследовании III фазы AURELIA. На основании результатов этого исследования, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2014 г. одобрило применение бевацизумаба в комбинации с ХТ для лечения женщин с рецидивом РЯ, резистентным к терапии препаратами платины. Препарат Авастин® был одобрен FDA в комбинации с паклитакселом, пегилированным липосомальным доксорубицином или топотеканом для лечения женщин с платинорезистентным рецидивирующим РЯ, раком фаллопиевых труб или первичным раком брюшины, которые ранее получили не более двух курсов ХТ. Это первый новый способ лечения трудно поддающейся терапии формы РЯ, появившийся в распоряжении врачей более чем за 15 последних лет.

В исследовании AURELIA приняли участие женщины с платинорезистентным рецидивным ЭРЯ, первичным раком брюшины или раком фаллопиевых труб. Пациентки с РЯ ранее получали не более двух режимов ХТ; рецидив заболевания развился менее чем через 6 мес после окончания последнего платиносодержащего курса лечения.

После рандомизации на 2 группы пациентки получали ХТ либо ХТ в сочетании с бевацизумабом (15 мг/кг в течение 3 недель или 10 мг/кг в течение 2 недель). После прогрессирования заболевания или развития токсичности пациенткам из первой группы назначали монотерапию бевацизумабом, а пациенткам, которые ранее получали бевацизумаб – ХТ на выбор исследователя (монорежим). Первичной конечной точкой была ВБП.

В исследовании AURELIA добавление бевацизумаба к ХТ в 2 раза увеличивало ВБП заболевания и на 52% снижало риск прогрессирования по сравнению с женщинами, получавшими только ХТ (медиана ВБП: 6,7 vs 3,4 мес) (Pujade-Lauraine et al., 2012). В подгруппе пациенток, получавших бевацизумаб в сочетании с паклитакселом, отмечено трехкратное увеличение ВБП: с 3,9 до 10,4 мес и снижение риска прогрессирования заболевания на 54% (рис. 1).

Бевацизумаб в сочетании с паклитакселом увеличивал ОВ на 9,2 мес (22,4 мес по сравнению с 13,2 мес в группе ХТ), что сопровождалось снижением риска смерти на 35% (рис. 2).

Бевацизумаб в комбинации с паклитакселом показал себя как наиболее эффективная комбинация для лечения пациенток с платинорезистентным РЯ. Это единственный антиангиогенный препарат, который включен в международные протоколы NCCN для лечения пациенток с платинорезистентным ЭРЯ.

Безопасность продолжительной терапии

В 2015 г. на конгрессах Европейского общества медицинской онкологии

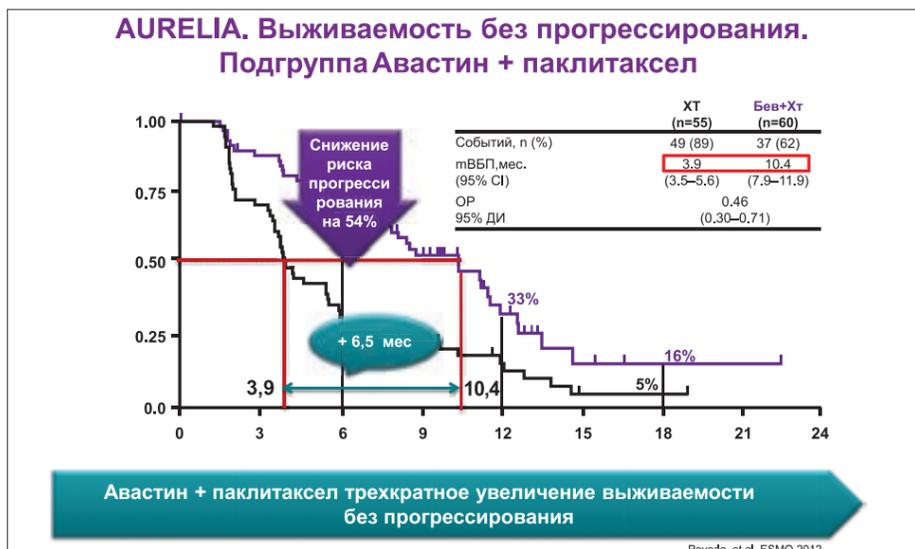


Рис. 1. Исследование AURELIA: ВБП в группе больных, получавших бевацизумаб и паклитаксел



Рис. 2. Исследование AURELIA: ОВ в группе больных, получавших бевацизумаб и паклитаксел



Рис. 3. Современный алгоритм ведения пациенток с РЯ (адаптация рекомендаций NCCN)

(ESMO) и Европейского общества онкогинекологов (ESGO) были представлены результаты нового рандомизированного исследования III фазы ROSIA. В нем изучалась безопасность и эффективность продолжительного применения бевацизумаб-содержащего режима в первой линии терапии. Первичной конечной точкой была безопасность терапии, вторичными – ВБП, ОВ, общий уровень ответа и его продолжительность. В общей сложности в исследовании ROSIA приняла участие 1021 пациентка из 35 стран мира.

Все участницы исследования получали стандартную ХТ карбоплатином и паклитакселом. В соответствии с первоначальным протоколом бевацизумаб назначался в дозе 15 мг/кг; тем не менее после

публикации результатов исследования ICON7 в протокол была внесена поправка: исследователям разрешалось на свое усмотрение выбрать дозу 15 или 7,5 мг/кг. Доза бевацизумаба выбиралась для каждой пациентки до начала лечения и не могла быть изменена во время исследования (за исключением случаев изменения массы тела пациента более чем на 10%). Если ХТ прекращалась досрочно по любой причине, кроме прогрессирования заболевания, бевацизумаб продолжали в качестве монотерапии. Первую дозу бевацизумаба пропускали, если ХТ была инициирована менее чем через 28 дней после обширных хирургических вмешательств. Пациенты могли получить до 4-х циклов неoadьювантной ХТ (без бевацизумаба); максимальное общее число

циклов ХТ, проведенных до и после хирургического вмешательства, составил 8. Медиана продолжительности наблюдения составила 32 мес.

Продолжительность терапии бевацизумабом в исследовании ROSIA была наибольшей по сравнению со всеми предшествующими испытаниями. Следует отметить, что из 1021 пациентки, получавшей бевацизумаб в исследовании ROSIA, у 24% причиной прекращения терапии стало завершение запланированной терапии, у 32,5% – прогрессирование заболевания, у 17,2 и 6,4% соответственно – побочные явления, связанные и не связанные с терапией, у 10,9% – отзыв согласия на участие в исследовании. Остальные причины были мало распространенными. У 5 пациенток (0,5%) причиной прекращения терапии стал летальный исход.

Медиана ВБП, которая достигнута в этом исследовании, является наиболее продолжительной среди всех известных на сегодняшний день для применения бевацизумаб-содержащих режимов в первой линии терапии и составляет в общей популяции 25,5 мес (95% ДИ 23,7-27,6). При этом в группе больных высокого риска со стадией IIIb-IV (n=785) показатель ВБП достиг 21,6 мес, а в подгруппе наиболее высокого риска по критериям Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) – 18,3 мес (95% ДИ 16,8-20,6).

Важным результатом этого исследования стали новые данные, касающиеся безопасности терапии бевацизумабом. При более продолжительной терапии, чем в исследованиях ICON7 и GOG-0218, профиль безопасности в исследовании ROSIA был приемлемым и похож на таковой в предыдущих исследованиях, за исключением более частого развития протеинурии (2,8%) и артериальной гипертензии (21,9%). Частота развития желудочно-кишечных перфораций не превышала таковую в других исследованиях (1,3%) и не была связана с увеличением продолжительности терапии. Указанные нежелательные явления были контролируемыми, и относительно немногие пациентки прекратили лечение по причине этих событий.

По утверждению авторов, исследование III фазы ROSIA показывает, что более длительная терапия бевацизумабом пациенток с РЯ может существенно улучшить ВБП без ущерба для безопасности. Также в этом исследовании было показано предпочтение со стороны врачей назначению стандартной дозы бевацизумаба (15 мг/кг) по сравнению с уменьшенной (7,5 мг/кг); стандартному режиму терапии отдали предпочтение 89% врачей, принимавших участие в исследовании.

Сегодня бевацизумаб (Авастин®) – единственный таргетный препарат, зарегистрированный в Украине для лечения платиночувствительного и платинорезистентного РЯ в первой линии терапии и после рецидива. В рекомендациях NCCN и ESMO, посвященных лечению пациенток с РЯ, комбинация бевацизумаба с ХТ указана в качестве стандарта терапии первой линии, а также рекомендована при платиночувствительном и платинорезистентном рецидиве. Алгоритм ведения пациенток с РЯ представлен на рисунке 3.

Подготовила Катерина Котенко

Противорвотная терапия

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

Обзор

Тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией (или лучевой терапией), способны существенно влиять на качество жизни пациента, приводя к плохой приверженности к последующей лучевой и химиотерапии. Кроме этого, тошнота и рвота могут приводить к метаболическим нарушениям, снижению функциональных способностей пациента и способности к самообслуживанию, пищевому истощению, анорексии, снижению функционального и психического статуса, нарушению заживления послеоперационных ран, разрывам пищевода, а также прекращению потенциально эффективного или приводящего к контролю заболевания противоракового лечения.

На частоту развития и выраженность тошноты и/или рвоты у пациентов, получающих химио- или лучевую терапию (или обе), влияют многочисленные факторы, в частности:

- использование специфических химиотерапевтических препаратов;
- дозирование препаратов;
- схемы и пути введения препаратов;
- область воздействия лучевой терапии (например, верхняя часть брюшной полости);
- индивидуальные особенности пациента (например, возраст, пол, предшествующая химиотерапия, анамнез потребления алкоголя). Эпизодам рвоты подвержены более 90% пациентов, получающих высоко эметогенную химиотерапию. Но если эти пациенты получают профилактическую (превентивную) противорвотную терапию перед проведением высоко эметогенной химиотерапии, рвота разовьется примерно у 30% из них. Хотя рвота часто может быть предотвращена или существенно уменьшена благодаря использованию профилактических противорвотных препаратов, тошнота намного сложнее поддается контролю. Рекомендации NCCN по противорвотной терапии рассматривают принципы превентивного лечения тошноты и рвоты, вызванных химио- или лучевой терапией, а также назначения противорвотной терапии в соответствии с эметогенным потенциалом противоопухолевых средств. Рекомендации NCCN по противорвотной терапии обновляются ежегодно благодаря работе междисциплинарной группы экспертов.

Типы тошноты и/или рвоты

Тошнота и рвота, вызванная химиотерапией

Тошнота и/или рвота, индуцированная химиотерапией, обычно классифицируется как острая, отсроченная, антисипативная («рвота ожидания»), а также рефрактерная.

Острая тошнота и/или рвота обычно развивается в течение от нескольких минут до нескольких часов после введения химиопрепарата и обычно прекращается в течение первых 24 часов. Интенсивность острой рвоты обычно достигает максимальной выраженности через 5-6 часов после введения эметогенного химиопрепарата. На развитие острой рвоты влияют возраст и пол пациента, условия, в которых вводится химиотерапия, наличие у пациента хронического алкоголизма в анамнезе (что уменьшает рвоту) или морской болезни, предшествующие эпизоды тошноты и рвоты, дозы эметогенных препаратов, а также эффективность противорвотной терапии.

Отсроченная тошнота и/или рвота развивается у пациентов более чем через 24 часа после введения химиопрепарата. Наиболее часто острая рвота развивается при введении цисплатина, карбоплатина, циклофосфамида и/или доксорубина. При использовании цисплатина, рвота достигает максимальной интенсивности через 48-72 часа после введения и может продолжаться 6 или 7 дней.

Антисипативная тошнота и/или рвота развивается перед тем, как пациент получает следующий курс химиотерапии. Антисипативная рвота обычно возникает после отрицательного прошлого опыта, связанного с химиотерапией. Частота возникновения антисипативной тошноты и/или рвоты варьирует с 18 до 57%. Молодые пациенты более восприимчивы к антисипативной тошноте и/или рвоте, поскольку они получают обычно более агрессивную химиотерапию и, в целом, у них сложнее контролировать рвоту, чем у пациентов старшего возраста.

Неконтролируемая рвота развивается, несмотря на профилактическое лечение и требует терапии «спасения» с помощью противорвотных препаратов. **Рефрактерной** считается рвота, возникающая при последующих циклах химиотерапии, когда профилактика и/или лечение рвоты ранее потерпели неудачу.

Тошнота и/или рвота, индуцированная лучевой терапией

Пациенты, получающие облучение всего тела или верхней части брюшной полости, имеют наибольшую вероятность развития тошноты и/или рвоты. Желудочно-кишечный тракт (в особенности тонкая кишка) содержит быстро делящиеся клетки, которые особенно чувствительны к облучению. Кроме того потенциал для развития тошноты и/или рвоты возрастает с увеличением количества фракций лучевой терапии, увеличением общих доз и объема облученной ткани. Так, тотальное облучение, применяющееся перед трансплантацией костного мозга, как правило, вызывает тошноту и/или рвоту.

Эметогенность химиотерапии

Частота рвоты, вызванной химиотерапией, зависит, прежде всего, от эметогенного потенциала используемых химиопрепаратов. Для определения эметогенности химиотерапии было разработано несколько классификаций; однако ни одна из них не является универсальной.

Hesketh и соавт. разработали классификацию острой эметогенности противоопухолевых химиотерапевтических препаратов и разработали алгоритм определения эметогенности комбинированных режимов химиотерапии. Grunberg и соавт. недавно представили последнее обновление этой классификации; она разделяет химиопрепараты на 4 уровня эметогенности в соответствии с вероятностью развития острой рвоты у пациентов, не получающих противорвотной профилактики. Эта классификация обновляется ежегодно NCCN и дополняется препаратами, используемыми в ее руководствах. С целью подготовки единого консенсуса проводится анализ всех опубликованных ранее руководств по противорвотному лечению. Руководство NCCN в настоящее время описывает лечение с использованием 4 категорий эметогенного потенциала внутривенных препаратов, которые в соответствии с классификацией Grunberg определяются следующим образом:

- высокий эметогенный риск: $\geq 90\%$ пациентов переносят острую рвоту;
- умеренный эметогенный риск: от 30 до 90% пациентов переносят острую рвоту;
- низкий эметогенный риск: от 10 до 30% пациентов переносят острую рвоту;
- минимальный эметогенный риск: $\leq 10\%$ пациентов переносят острую рвоту.

В руководстве NCCN также предложены противорвотные режимы, которые бы охватывали весь промежуток времени, когда пациент, получающий конкретные химиопрепараты, имеет риск развития тошноты и/или рвоты. Некоторые пациенты могут не получить адекватной профилактики отсроченной рвоты; следовательно, руководство NCCN включает режимы противорвотной терапии, которые охватывают периоды как острой, так и отсроченной рвоты в едином алгоритме. Эксперты NCCN также распределили по категориям эметогенный потенциал пероральных противоопухолевых препаратов.

Основные принципы контроля рвоты у онкологических пациентов

Основной целью назначения противорвотной терапии является профилактика тошноты и рвоты.

Вероятность развития тошноты и рвоты у лиц, получающих эметогенную химиотерапию, сохраняется как минимум 3 дня при высоком эметогенном риске и 2 дня – при умеренном после получения последней дозы химиотерапии. Пациенты нуждаются в противорвотной терапии в течение всего периода риска.

- Пероральные или внутривенные антагонисты серотониновых (5-НТЗ) рецепторов обладают эквивалентной эффективностью при применении в биологически эквивалентных дозах.
- Необходимо учитывать токсичность специфического противорвотного препарата/препаратов.

- Выбор используемых противорвотных препаратов должен основываться на эметогенном риске терапии, предшествующем опыте применения противорвотной терапии, а также особенностях пациента.
- Существуют и другие причины развития рвоты у онкологических пациентов.

К ним относятся:

- частичная или полная обструкция кишечника;
- вестибулярная дисфункция;
- метастазы в головном мозге;
- нарушение баланса электролитов: гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия;
- уремия;
- сопутствующее медикаментозное лечение, включая опиаты;
- гастропарез, вызванный опухолью или химиотерапией (например, винкристином), или другими заболеваниями (например, диабетом);
- психофизиологические причины;
- тревога;
- антисипативная тошнота/рвота.
- При тошноте/рвоте, не связанных с лучевой или химиотерапией, руководствуются рекомендациями по паллиативному лечению.
- При назначении многокомпонентного режима химиотерапии выбор противорвотной терапии основывается на препарате с наибольшим эметогенным риском.
- Учитывать возможную необходимость использования Н2-блокатора или ингибитора протонной помпы для предотвращения диспепсии, которая способна приводить к тошноте.
- Способны облегчить тошноту/рвоту такие особенности образа жизни, как частое питание малыми порциями, выбор здоровых продуктов, контроль количества потребленной пищи, употребление пищи комнатной температуры. Рекомендации диетолога также могут быть полезны.

Виды противорвотной терапии

В целом, чтобы обеспечить максимальную защиту против рвоты, индуцированной цитостатиками, противорвотная терапия должна быть начата до применения химиотерапии. Противорвотная терапия по своей продолжительности должна совпадать с периодом эметогенной активности используемого химиотерапевтического препарата. Однако ежедневная противорвотная терапия не рекомендуется при продолжительном лечении некоторыми препаратами (такими как иматиниб, эрлотиниб). Противорвотные препараты могут вводиться перорально, ректально, внутривенно, внутримышечно или трансдермальным путем. Пероральные и внутривенные антагонисты серотониновых (5-НТЗ) рецепторов имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах. У пациентов с высоким риском развития тошноты и рвоты, вызванной химиотерапией, либо неспособных проглатывать или усваивать таблетки в связи с рвотой, должен использоваться внутривенный путь введения противорвотной терапии. У отдельных пациентов, которые не могут глотать, может использоваться трансдермальный путь введения противорвотных препаратов. Притом, что исследования могут показывать эквивалентную эффективность разных препаратов на популяционном уровне, отдельные пациенты могут по-разному отвечать на лечение. Поэтому выбор лечения может быть основан на индивидуальных особенностях пациентов.

Антагонисты серотониновых (5-НТЗ) рецепторов

Появление группы препаратов – антагонистов серотониновых (5-НТЗ) рецепторов (доласетрон мезилат, гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон) привело к существенному прогрессу в противорвотной терапии. Все эти препараты показали эффективность в контроле острой тошноты и/или рвоты, ассоциированной с противоопухолевой химиотерапией (табл. 1-5).

Палонсетрон обладает приблизительно в 100 раз более высокой аффинностью к 5-НТЗ рецепторам, по

Продолжение на стр. 37.

Юнорм®

СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩЕЕ ПРОТИВОРВОТНОЕ СРЕДСТВО



ЗАКРЫТАЯ СИСТЕМА

ПРИГОТОВЛЕНИЯ В МГ:

- противорвотная в/в инфузия однократно;
- исключает ошибку медицинского персонала.



ЛИДЕР РЫНКА
инфузионных
препаратов
Украины



ЮРИЯ-ФАРМ

www.uf.ua

Информация про рецептурное лекарственное средство для профессиональной деятельности специалистов в отрасли здравоохранения. РС № UA/13974/01/01, РС № UA/14069/01/01.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, что устраняет тошноту. Антагонисты рецепторов серотонина (5HT₃). Код АТС А04А А01. **Состав. Действующее вещество:** ондансетрон; 1 мл раствора содержит ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 2 мг; 5 мл сиропа содержат ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 4 мг. **Показания:** тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией. Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлоридом противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания во время совместного применения. **Побочные реакции:** головная боль; судороги, двигательные нарушения; головокружение во время быстрого введения препарата, преходящие зрительные расстройства; аритмии, удлинение интервала QT, ощущение тепла или приливов; гипотензия, икота, запор, местные реакции в области введения, анафилактические реакции, парестезии, повышение температуры тела, боль, покраснение, жжение в месте введения, гипокальциемия. Полный перечень показаний, противопоказаний, побочных эффектов, а также подробную информацию про способ и особенности применения препарата можно найти в инструкции для медицинского применения препарата (Юнорм® от 17.10.14 № 130, Юнорм® сироп от 20.11.14 №873). Перед применением и/или назначением обязательно внимательно прочитайте эту инструкцию. **Способ использования и дозы:** тошнота и рвота, которые вызваны химиотерапией и лучевой терапией. Эметогенный потенциал терапии рака варьирует в зависимости от дозы и комбинации режимов химиотерапии и лучевой терапии. Внутривенное или внутримышечное введение непосредственно перед началом лечения. Для профилактики отсроченной или длительной рвоты рекомендовано пероральное или ректальное применение препарата. **Производитель:** ООО «Юрия-Фарм», 18030, г. Черкассы, ул. Вербовецкого, 108. Тел. +38(044) 281-01-01. За дополнительной информацией про препарат обращайтесь по адресу: ООО «Юрия-Фарм», г. Киев, ул. Н. Амосова, 10. Тел. +38(044) 281-01-01. www.uf.ua

Противорвотная терапия

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

Продолжение. Начало на стр. 35.

сравнению с другими антагонистами серотониновых рецепторов (то есть гранисетроном, ондансетроном, доласетроном).

Внутривенный палонсетрон эффективнее, чем другие антагонисты 5-НТЗ рецепторов в профилактике отсроченной тошноты. Повторное применение палонсетрона в дни после окончания химиотерапии (то есть 2 или 3 день) является безопасным.

Противорвотные препараты из этой группы могут вводиться перорально и внутривенно. Пероральный палонсетрон был утвержден FDA для применения при химиотерапии, обладающей умеренным эметогенным риском, однако эта лекарственная форма палонсетрона недоступна в США. Подчеркивается, что внутривенный доласетрон более не рекомендуется к применению в профилактике тошноты и рвоты, поскольку сопряжен с повышением риска сердечных аритмий. Пероральный прием доласетрона по-прежнему рекомендован. Недавно, однократная доза 32 мг ондансетрона при внутривенном введении была исключена из инструкции по применению на основании представленного FDA обзора клинических данных, свидетельствующих, что она способна приводить к увеличению интервала QT. В настоящее время рекомендованная FDA максимальная доза ондансетрона при внутривенном введении составляет 16 мг; дозирование при пероральном применении данного препарата оставлено без изменений.

FDA также утверждено трансдермальное введение гранисетрона для лечения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией.

Проведены многочисленные клинические исследования, посвященные прямому сопоставлению ондансетрона, гранисетрона, доласетрона мезилата и палонсетрона. В этих исследованиях использовались различные дозы, пути введения и схемы применения указанных

препаратов. Мета-анализ этих исследований не показал различий в эффективности ондансетрона, гранисетрона и доласетрона мезилата. Мета-анализ, посвященный сравнению ондансетрона и гранисетрона, также подтвердил сходную эффективность этих антагонистов серотониновых (5-НТЗ) рецепторов в контроле острой и отсроченной тошноты и рвоты при похожих профилях безопасности обоих препаратов.

Добавление дексаметазона увеличивает эффективность противорвотных режимов терапии, содержащих антагонисты 5-НТЗ рецепторов; однако применение дексаметазона сопряжено с побочными эффектами (такими как бессонница). Рандомизированные исследования свидетельствуют, что доза дексаметазона может быть снижена до 8 мг в первый день приема, без необходимости продолжать его применение в 2-3 дни, если этот препарат используется вместе с палонсетроном при умеренно эметогенной химиотерапии.

Ондансетрон, гранисетрон, доласетрон мезилат эффективны в профилактике острой рвоты, но являются менее эффективными в предотвращении отсроченной рвоты. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавление антагонистов 5-НТЗ рецепторов к дексаметазону не улучшает противорвотный эффект дексаметазона в отношении профилактики отсроченной рвоты. Другое исследование показало, что антагонисты 5-НТЗ рецепторов (за исключением палонсетрона, который не изучался) были не более эффективны, чем прохлорперазин в профилактике отсроченной рвоты. Внутривенный палонсетрон является эффективным в профилактике острой и отсроченной рвоты. Ондансетрон и гранисетрон входят в алгоритм лечения рвоты, вызванной лучевой терапией (табл. 6).

Таблица 2. Умеренный эметогенный риск при внутривенной химиотерапии – профилактика острой и отсроченной рвоты

ДЕНЬ 1: Выбрать опцию А, В или С (порядок не подразумевает предпочтение) Начать перед химиотерапией	ДНИ 2 и 3
<p>А: Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов + стероид (категория 1) ± антагонист нейрокина-1 (NK1) – Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о однократно – Гранисетрон 2 мг п/о однократно или 1 мг п/о дважды в день, или 0,01 мг/кг (макс. 1 мг) в/в однократно, или 3,1 мг/24 ч трансдермальный пластырь, накладываемый за 24-48 ч. до введения первой дозы химиотерапии – Ондансетрон 16-24 мг п/о однократно или 8-16 мг в/в однократно – Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно (предпочтительно)</p> <p>А ТАКЖЕ Стероид: – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно</p> <p>ВМЕСТЕ С/БЕЗ Антагонист нейрокина-1 (NK1): – Апрепитант 125 мг п/о однократно – Фосапрепитант 150 мг в/в однократно – Ролапиптант 180 мг п/о однократно (категория 1)</p>	<p>А: Монотерапия антагонистом 5-НТЗ серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно в дни 2, 3 – Гранисетрон 1-2 мг п/о ежедневно однократно или 1 мг п/о дважды в день, или 0,01 мг/кг (макс. 1 мг) в/в ежедневно однократно в дни 2, 3 – Ондансетрон 8 мг п/о дважды в день или 16 мг п/о ежедневно однократно или 8-16 мг в/в ежедневно однократно в дни 2, 3</p> <p>ИЛИ Монотерапия стероидом: – Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3</p> <p>ИЛИ Антагонист нейрокина-1 (NK1) ± стероид: – При использовании апрепитанта в день 1: апрепитант 80 мг п/о ежедневно в дни 2, 3 ± дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3 – При использовании фосапрепитанта в день 1: ± дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3 – При использовании ролапиптанта в день 1: ± дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3</p>
<p>В: Нетупитант-содержащий режим: – нетупитант 300 мг/палонсетрон 0,5 мг п/о однократно – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно</p> <p>С: Оланзапин-содержащий режим: – Оланзапин 10 мг п/о однократно – Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно – Дексаметазон 20 мг в/в однократно</p>	<p>В: – Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3, 4</p> <p>С: – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно в дни 2, 3, 4</p>
<p>В: Нетупитант-содержащий режим: – нетупитант 300 мг/палонсетрон 0,5 мг п/о однократно – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно</p> <p>С: Оланзапин-содержащий режим: – Оланзапин 10 мг п/о однократно – Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно – Дексаметазон 20 мг в/в однократно</p>	<p>В: ± Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3</p> <p>С: – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно в дни 2, 3</p>

Таблица 1. Высокий эметогенный риск при внутривенной химиотерапии – профилактика острой и отсроченной рвоты

ДЕНЬ 1: Выбрать опцию А, В или С (порядок не подразумевает предпочтение) Начать перед химиотерапией	ДНИ 2, 3, 4
<p>А: Апрепитант- или ролапиптант-содержащий режим: выбрать один препарат из каждой из последующих групп (категория 1): – Антагонист нейрокина-1 (NK1) – Апрепитант 125 мг п/о однократно – Фосапрепитант 150 мг в/в однократно – Ролапиптант 180 мг п/о однократно</p> <p>А ТАКЖЕ Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов: – Доласетрон 100 мг п/о однократно – Гранисетрон 2 мг п/о однократно, или 1 мг п/о дважды в день, или 0,01 мг/кг (макс. 1 мг) в/в однократно, или 3,1 мг/24 ч трансдермальный пластырь, накладываемый за 24-48 ч до введения первой дозы химиопрепарата – Ондансетрон 16-24 мг п/о однократно или 8-16 мг внутривенно однократно – Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно</p> <p>А ТАКЖЕ Стероид: – Если дается апрепитант/фосапрепитант: дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно – Если дается ролапиптант: дексаметазон 20 мг п/о или в/в однократно</p>	<p>А: – Если апрепитант п/о дается в день 1, апрепитант 80 мг п/о ежедневно в дни 2, 3 – Если фосапрепитант в/в дается в день 1, нет необходимости в дальнейшем приеме апрепитанта в дни 2, 3</p> <p>А ТАКЖЕ – Если апрепитант п/о дается в день 1, Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3, 4 – Если фосапрепитант в/в дается в день 1, Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в день 2, потом 8 мг п/о или в/в дважды в день, в дни 3, 4 – Если ролапиптант в/в дается в день 1, дексаметазон 8 мг п/о или в/в дважды в день в 2, 3, 4 дни</p>
<p>В: Нетупитант-содержащий режим: – нетупитант 300 мг/палонсетрон 0,5 мг п/о однократно – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно</p> <p>С: Оланзапин-содержащий режим: – Оланзапин 10 мг п/о однократно – Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно – Дексаметазон 20 мг в/в однократно</p>	<p>В: – Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3, 4</p> <p>С: – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно в дни 2, 3, 4</p>
<p>В: Нетупитант-содержащий режим: – нетупитант 300 мг/палонсетрон 0,5 мг п/о однократно – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно</p> <p>С: Оланзапин-содержащий режим: – Оланзапин 10 мг п/о однократно – Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно – Дексаметазон 20 мг в/в однократно</p>	<p>В: ± Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3</p> <p>С: – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно в дни 2, 3</p>

Все рекомендации имеют категорию 2А, кроме соответственно обозначенных.

Принципы противорвотной терапии при многодневных эметогенных режимах химиотерапии

- Пациенты, получающие многодневный режим химиотерапии, находятся в группе риска развития как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленных эметогенным потенциалом отдельных химиопрепаратов, введенных в любой день курса, а также их сочетанием. В связи с этим сложно рекомендовать специфический противорвотный режим на каждый день курса, особенно с учетом того, что острая и отсроченная рвота могут накладываться друг на друга в период от первого до последнего дня введения химиотерапии.
- После завершения введения химиотерапии период риска развития отсроченной рвоты зависит от специфического режима и эметогенного потенциала последнего химиопрепарата, введенного в составе схемы.
- В клинической практике важно учитывать, когда был спланирован противорвотный режим, принимая во внимание особенности введения (например, амбулаторно или в стационаре), предпочтительный путь введения (внутривенный, пероральный или трансдермальный), продолжительность воздействия антагонистов серотонина и соответствующие интервалы дозирования, переносимость ежедневно применяемых противорвотных средств (например, кортикостероидов) и проблемы комплайенса.

Кортикостероиды:

- дексаметазон должен вводиться один раз ежедневно (перорально или внутривенно) при умеренно или высоко эметогенной химиотерапии, а также в течение 2-3 дней после завершения химиотерапии с использованием схем, которые, вероятно, вызовут отсроченную рвоту;
- дексаметазон должен применяться в модифицированной дозе либо не применяться вообще в случаях, когда схема химиотерапии включает кортикостероид;
- необходимо учитывать возможные побочные эффекты, ассоциированные с длительным приемом дексаметазона.

Антагонисты серотониновых рецепторов:

- препарат – антагонист серотониновых рецепторов должен быть применен до введения первой (и последующих) доз при умеренно или высоко эметогенной химиотерапии. Частота или необходимость повторного введения антагониста серотониновых рецепторов зависит от выбранного препарата и его способа введения (внутривенного, перорального или трансдермального) (табл. 1-4).

Палонсетрон:

- однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг может быть достаточным перед началом трехдневного режима химиотерапии вместо многократного ежедневного применения других пероральных или внутривенных антагонистов серотонина;
- существуют доказательства, что повторное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг может быть безопасным;
- эффективность повторяющегося применения палонсетрона, ежедневно или менее часто, в сочетании с многодневным режимом химиотерапии еще не изучена.

Антагонисты рецепторов нейрокина-1 (NK1):

- апрепитант или фосапрепитант может использоваться при многодневной химиотерапии, обладающей вероятной эметогенностью или ассоциированной с достоверным риском развития отсроченной тошноты и рвоты;
- категория доказательств 1 при однодневном режиме химиотерапии доступна только для перорального апрепитанта (как и при трехдневном режиме) в комбинации с антагонистом серотонина и кортикостероидом. В качестве альтернативы при высоко эметогенных режимах химиотерапии могут быть назначены фосапрепитант в дозе 150 мг внутривенно (в первый день) с рекомендованным добавлением дексаметазона; в этом случае нет необходимости перорального приема апрепитанта во 2 и 3 дни;

Продолжение на стр. 38.

Противорвотная терапия

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

Продолжение. Начало на стр. 35.

Таблица 3. Низкий или минимальный эметогенный риск при внутривенной химиотерапии – профилактика рвоты

Низкий	Начать перед химиотерапией (порядок не подразумевает предпочтение) Повторять ежедневно при многодневном режиме химиотерапии – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в ежедневно или – Метоклопрамид 10-40 мг п/о или в/в и затем каждые 4 или каждые 6 ч по необходимости или – Прохлорперазин 10 мг п/о или в/в и затем каждые 6 ч по необходимости (максимум 40 мг/день) или – Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно – Гранисетрон 1-2 мг (общая доза) п/о ежедневно – Ондансетрон 8-16 мг п/о ежедневно	См. Принципы терапии неконтролируемой рвоты
Минимальный	Без рутинной профилактики	

Таблица 4. Пероральная химиотерапия – профилактика рвоты

Высокий или умеренный эметогенный риск	Начать перед химиотерапией и продолжать ежедневно (порядок не подразумевает предпочтение) – Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно – Гранисетрон 1-2 мг (общая доза) п/о ежедневно – Ондансетрон 16-24 мг (общая доза) п/о ежедневно	См. Принципы терапии неконтролируемой рвоты
Низкий или минимальный эметогенный риск	Начать перед химиотерапией и продолжать ежедневно (порядок не подразумевает предпочтение) – Метоклопрамид 10-40 мг п/о и затем каждые 4 или каждые 6 ч по необходимости (максимум 40 мг/день) или – Прохлорперазин 10 мг п/о и затем каждые 6 ч по необходимости (максимум 40 мг/день) или – Галоперидол 1-2 мг п/о каждые 4 или каждые 6 ч по необходимости или – Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о по необходимости – Гранисетрон 1-2 мг (общая доза) п/о ежедневно по необходимости – Ондансетрон 8-16 мг (общая доза) п/о ежедневно по необходимости	См. Принципы терапии неконтролируемой рвоты

– при выборе перорального пути введения апепитанта, существуют данные исследований II фазы, поддерживающие введение апепитанта в дни 4 и 5 после многодневной химиотерапии. Еще не доказано, улучшает ли контроль тошноты или рвоты в этой клинической ситуации применение апепитанта после 3 дня;

– по результатам исследований, однократное внутривенное введение фосапрепитанта в дозе 150 мг обеспечивает противорвотное покрытие на сходный период (более 72 часов после химиотерапии). Нет исследований, посвященных повторному применению внутривенного фосапрепитанта;

– данные, полученные в небольшом рандомизированном исследовании III фазы, поддерживают использование апепитанта (125 мг в 3 день; 80 мг в 4-7 дни) в сочетании с антагонистом 5-НТЗ рецепторов (1-5 дни) и дексаметазоном (20 мг в 1 и 2 дни) у пациентов с герминогенными опухолями, получающими 5-дневный цисплатин-содержащий режим химиотерапии.

Таблица 5. Принципы терапии неконтролируемой рвоты

Лечение тошноты и рвоты, развившихся вследствие химиотерапии	Основным принципом лечения приступа является добавление дополнительного терапевтического агента из другого класса препаратов по сравнению с текущим режимом (порядок не подразумевает предпочтение) Атипичный антипсихотик: – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно 3 дня Бензодиазепин: – Лоразепам 0,5-2 мг п/о или в/в каждые 6 ч Каннабиноид: – Дронабинол 5-10 мг п/о каждые 3-6 ч – Набилон 1-2 мг п/о дважды в день Другие препараты: – Галоперидол 0,5-2 мг п/о или в/в каждые 4-6 ч – Метоклопрамид 10-40 мг п/о или в/в каждые 4-6 ч – Скополамин трансдермально 1 пластырь каждые 72 ч Фенотиазин: – Прохлорперазин 25 мг каждые 12 ч или 10 мг п/о или в/в каждые 6 ч – Прометазин 25 мг каждые 6 ч или 12,5-25 мг п/о или в/в (катетеризация центральной вены только) каждые 4-6 ч Антагонист 5-НТЗ серотониновых рецепторов: – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно – Гранисетрон 1-2 мг п/о ежедневно или 1 мг п/о дважды в день или 0,01 мг/кг (максимум 1 мг) в/в ежедневно – Ондансетрон 16 мг п/о или в/в ежедневно Стероид: Дексаметазон 12 мг п/о или в/в ежедневно	ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПА РВОТЫ	ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЦИКЛЫ
	Достигнут контроль тошноты и рвоты	Продолжать противорвотную терапию в соответствии с графиком, не по требованию	Рекомендуется изменение противорвотной терапии в следующем цикле в сторону большей интенсивности по сравнению с предшествующей
Не достигнут контроль тошноты и рвоты	Пересмотреть дозы препаратов с их коррекцией и/или переклещением на другой вид терапии		

Таблица 6. Профилактика/лечение рвоты, вызванной лучевой терапией

ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ	ТИП ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	Терапия приступа рвоты
Вызванная лучевой терапией тошнота/рвота	Лучевая терапия (ЛТ) – облучение верхней части брюшной полости	Предварительное лечение в каждый день проведения ЛТ (порядок не подразумевает предпочтение) – Гранисетрон 2 мг п/о ежедневно или – Ондансетрон 8 мг п/о дважды в день ± Дексаметазон 4 мг п/о ежедневно
	Облучение всего тела	Предварительное лечение в каждый день проведения ЛТ (порядок не подразумевает предпочтение) – Гранисетрон 2 мг п/о ежедневно или – Ондансетрон 8 мг п/о в два или три приема ± Дексаметазон 4 мг п/о ежедневно
	Химиотерапия и ЛТ (включая облучение всего тела)	См. профилактическую терапию для тошноты/рвоты, индуцированной химиотерапией

Принципы терапии неконтролируемой рвоты

- Развитие неконтролируемой рвоты представляет собой сложную клиническую ситуацию, поскольку коррекция рефрактерной тошноты/рвоты часто затруднительна. В большинстве случаев намного легче обеспечить профилактику тошноты/рвоты, чем лечить ее.
- Основным принципом лечения неконтролируемой рвоты является добавление дополнительного терапевтического агента из другого класса препаратов. Ни один из существующих классов препаратов не показал преимуществ в достижении контроля при неконтролируемой рвоте, поэтому выбор конкретного противорвотного средства должен основываться на оценке текущей стратегии профилактики. Некоторые пациенты могут нуждаться в применении нескольких препаратов с разными механизмами действия.
- Настоятельно рекомендуется постоянное введение противорвотных препаратов, а не их применение по мере необходимости.
- Пероральный путь введения затруднителен вследствие продолжающейся рвоты; в связи с этим часто требуется ректальный или внутривенный путь введения.
- Может возникать необходимость в одновременном применении нескольких препаратов, возможно, с чередованием режима или способа введения. Могут потребоваться антагонисты дофамина (например, метоклопрамид, галоперидол), кортикостероиды, такие препараты, как лоразепам.
- Обеспечивать адекватную гидратацию, с одновременным контролем и коррекцией возможных электролитных нарушений.
- Перед проведением следующего цикла химиотерапии необходимо произвести переоценку состояния пациента, уделяя внимание возможному наличию несвязанных с химиотерапией причин развития рвоты в текущем цикле, таких как:
 - метастазы в головной мозг;
 - электролитные нарушения;

- опухолевая инфильтрация кишечника или другие гастроинтестинальные нарушения;
- другие сопутствующие заболевания.
- Перед проведением следующего цикла химиотерапии необходимо пересмотреть как начальную противорвотную терапию 1 дня, так и назначаемую после химиотерапии, так как она не смогла предотвратить развитие рвоты у пациента в течение предшествующего цикла, и рассмотреть альтернативы (порядок не подразумевает предпочтение):
 - добавить апепитант, если ранее не был включен;
 - добавить другой сопутствующий противорвотный препарат (например, антагонист дофамина, такой как метоклопрамид или галоперидол);
 - возможно, необходимо изменить дозу (дозы), интенсивность и частоту применения антагонистов 5-НТЗ рецепторов. Основываясь на индивидуальной эффективности у пациента, обсуждаемый режим химиотерапии может оказаться более эметогенным, чем обычно классифицируется;
 - по возможности назначить другой антагонист 5-НТЗ рецепторов. Такой подход не обязательно будет эффективным; ограниченное количество разрозненных научных данных свидетельствуют о том, что эта стратегия иногда может быть эффективной;
 - если целью химиотерапии не является излечение, рассмотреть другой подходящий режим, который может быть менее эметогенным;
 - может быть полезным добавить анксиолитик, применяя его в комбинации с противорвотным препаратом.
- Рассмотреть терапию антацидными препаратами, если пациент имеет диспепсию (H2-блокатор или ингибитор протонной помпы) (табл. 5).

Перевод с англ. Катерины Котенко

Полный текст руководства на www.nccn.org

Потреба повноцінно жити, можливість умерти гідно

Вопросы реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями после завершения основного лечения, организация функциональной модели оказания паллиативной и хосписной помощи онкологическим больным – актуальные, наболевшие и все еще нерешенные в нашей стране. Эти вопросы активно обсуждались в рамках VI Международной конференции «Современные подходы в диагностике и лечении лимфопролиферативных заболеваний», которая состоялась 15-16 октября в г. Киеве с участием ведущих украинских и зарубежных международных экспертов.

Всякая жизнь, хорошо прожитая, есть долгая жизнь.

Леонардо да Винчи



Возможности реабилитации пациентов, завершивших онкологическое лечение, рассмотрел старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, кандидат медицинских наук Сергей Анатольевич Мисяк, который большую часть своей жизни посвятил вопросам реабилитации онкологических больных. Еще

в 1989 году С.А. Мисяк в СССР в г. Херсоне организовал реабилитационный центр «Argus» для онкологических пациентов, который в 1993 году был включен в систему Министерства социального обеспечения Украины. За период 1989-2005 гг. центр оказал помощь 25 тыс. онкологическим больным. Также в 2006 году был создан городской реабилитационный центр для детей с онкологическими заболеваниями, в котором под присмотром находятся 62 ребенка.

В своем выступлении докладчик подчеркнул, что организация и своевременная реализация реабилитационных мероприятий сегодня является такой же актуальной проблемой, как и много лет назад. Это во многом обусловлено инвазивными методами диагностики, многоэтапным характером лечения, а также неблагоприятными последствиями, наблюдающимися у онкологических пациентов после завершения лечения. К ним относятся анатомо-функциональные нарушения, иммунологические и метаболические расстройства, тяжелый психологический стресс, нарушения социальных функций и качества жизни, частичная утрата работоспособности или стойкая инвалидизация.

К сожалению, государственное финансирование медицинских учреждений, в том числе и онкологических, не осуществляется в направлении организации реабилитационных мероприятий, создания сети соответствующих центров или отделений. Ранее в нашей стране не существовала система подготовки необходимых специалистов; в текущем году Министерством образования Украины были утверждены две новые специальности: медицинская психологическая реабилитация и физическая реабилитация, что можно считать определенным успехом.

Учитывая наличие соответствующих специалистов уже в ближайшем будущем, основываясь на собственном многолетнем опыте, С.А. Мисяк представил модель реабилитации инвалидов, главным тезисом которой является не только восстановительная терапия физического тела пациента, но и его личности.

Реабилитация инвалидов включает медицинские, психологические, педагогические, физические, профессиональные и трудовые мероприятия. Основной целью реабилитации должно быть своевременное и эффективное возвращение больных и инвалидов в общество, к трудовой деятельности, восстановление их индивидуальности и социальной ценности.

С учетом специфики онкологического профиля разработаны критерии оценки состояния больного, а также эффективности его реабилитации. Оценка проводится на разных уровнях: духовном (вера, культура, интеллект), а также творческом, профессиональном, межличностном, личностном, физическом и генетическом.

В процессе реабилитации проводится диагностика личности следующим образом:

- **генетический уровень** – диагностика онкомаркеров BRCA1 и BRCA2, MLH1 и MSH2, MSH6, APC, RET, BRSA1/2, VHL;
- **физический уровень** – диагностика состояния физического тела (гематологические, биохимические, иммунологические методы исследования крови, мочи; УЗИ, ЭКГ, ЭЭГ, КТ, фиброгастроскопия, колоноскопия и т.д.);
- **личностный уровень** – диагностические психологические тесты, которые характеризуют личностное состояние человека (используется Миннесотский многопрофильный личностный опросник, MMPI);

- **межличностный уровень** – используются диагностические психологические тесты для оценивания социально-психологических показателей отношения к людям;
- **профессиональный уровень** – характеристики профессиональных возможностей реабилитируемого (используется аттестационный метод Ertomis);
- **креативный уровень** – оценка творческого потенциала (MMPI);
- **духовный уровень** – (вера, культура, интеллект) – используются психологические тесты (MMPI), метод газоразрядной визуализации (биоэлектрография).

Один из важных моментов в процессе реабилитации – командная работа, когда группа разнонаправленных специалистов-реабилитологов направляет свои усилия на одного пациента. Это предполагает необходимость использования инструментария для комплексной реабилитации онкологических больных или инвалидов. В него входят:

- медицинская реабилитация;
- некоторые медицинские обследования (ЭЭГ и др.);
- физическая реабилитация;
- музыкальная терапия;
- диета и лечебная кулинария;
- игровая терапия;
- профессиональная и социальная реабилитация;
- психологическая диагностика и психологическая реабилитация.

В завершение докладчик рассказал о четырех последовательных стадиях реабилитационного процесса. На стадии медицинской реабилитации проводится профилактика осложнений стандартного онкологического лечения, а также рецидивов опухолевой болезни. Далее следуют стадия мотивации и стадия адаптации (учитывая законодательно-нормативные права онкологического пациента). На стадии активации используются музыкальная, танцевальная, игровая, арт-терапия. Главное в процессе реабилитации – это комплексный и системный подход, который позволит эффективно интегрировать реабилитируемых в социальную, трудовую, активную общественную жизнь.

Технология реабилитационного процесса, изложенная С.А. Мисяком, демонстрирует высокую эффективность, но она предназначена для специализированных реабилитационных центров, открытие которых остается большой проблемой в нашем государстве. Организация системы реабилитации онкологических больных в Украине требует усилий как со стороны государства, местных органов самоуправления, органов экономики, здравоохранения, труда и социальной политики, образования, так и со стороны клиницистов, научных сотрудников, которые работают в области экономики, права, медицины, социальной защиты, психологии и педагогики.

Мы все умрем. И я желаю всем нам хорошей смерти.

Кэтрин Слимман



О проблеме возрастающего количества паллиативных пациентов – инкурабельных больных с ограниченным прогнозом продолжительности жизни – рассказал доцент кафедры паллиативной и хосписной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Анатолий Владимирович Царенко.

По его словам, около 85% пациентов, нуждающихся в паллиативной хосписной помощи (ПХП), умирают дома, в одиночестве, страдая от боли, депрессии, декомпенсированных симптомов заболевания. Причина этому – отсутствие эффективного обезболивания, профессионального ухода и социально-психологической помощи.

Согласно современным концепциям паллиативная помощь – это комплексный, мультидисциплинарный и межсекторальный подход. Ее целью является обеспечение максимально возможного качества жизни для пациента с неизлечимым прогрессирующим заболеванием и ограниченным прогнозом жизни, а также для членов его семьи.

Паллиативная помощь имеет следующие обязательные составляющие: профессиональную медицинскую (включая

фармакологическую) помощь; профессиональную психологическую помощь, которая предоставляется специалистами-психологами и касается также членов семей пациентов; социальную помощь, которая реализуется социальными работниками, а также духовную поддержку и сопровождение, предоставляемые духовными лицами.

Хоспис – это учреждение здравоохранения особого типа, специалисты которого получили специальную подготовку и оказывают все четыре компонента паллиативной помощи (медицинскую, психологическую, социальную и духовную) больным и членам их семей, осуществляют организационно-методическую и консультативную помощь, а также координацию оказания первичной, общей и специализированной паллиативной помощи на закрепленной территории.

По мнению докладчика, состояние развития системы ПХП в Украине проблемное. По данным экспертов, в Украине сегодня функционируют 2 центра ПХП, 7 хосписов и около 60 отделений ПХП, которые располагают примерно 1,5 тыс. коек для паллиативных больных, при минимальной потребности в 4,5 тыс. коек. Для сравнения: в Великобритании количество учреждений, предоставляющих паллиативную помощь, достигает 900, во Франции их около 500, в Германии – примерно 330, в Польше – приблизительно 270.

Потреба в ПХП в Украине подтверждается результатами исследования, проведенного А.В. Царенко и сотрудниками кафедры паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика. По его результатам, в течение последних 5 лет в нашей стране около 600 тыс. пациентов ежегодно нуждаются в ПХП, и только около 5% больных имеют возможность получить стационарную ПХП в условиях хосписа или в отделениях ПХП.

А.В. Царенко совместно с коллегами предложил оптимальную структуру службы ПХП в Украине, которая предполагает наличие отдельных хосписов (25-40 мест) для больных в терминальной стадии жизни, специализированные паллиативные и хосписные отделения (в онкологических, многопрофильных терапевтических и хирургических больницах), выездные бригады ПХП на дому.

Также докладчик отметил важность и гуманность наличия одноместных палат паллиативной помощи в медицинских учреждениях в связи с тем, что для пациента, испытывающего физические и душевные страдания на последнем этапе своей жизни, недопустимо присутствие других таких же больных в одном помещении.

Таким образом, мультидисциплинарный подход оказания ПХП заключается в том, что пациенту и его семье предоставляются услуги и помощь следующих специалистов: врача, медсестры, санитарки, сиделки, социального работника, юриста, волонтера, психолога, хозяйственного персонала, духовного лица.

Модель структуры ПХП должна включать несколько взаимосвязанных и взаимодействующих между собой звеньев. Главным, центральным звеном является медицинское учреждение ПХП, которое организует и курирует паллиативную помощь, оказываемую дома и в «хосписах на дому», обеспечивает консультацию в больницах и поликлиниках, взаимодействует с общественными организациями, клиническими научно-исследовательскими институтами и центрами по подготовке кадров.

Паллиативная и хосписная помощь сегодня должна быть современной системой, которая максимально облегчает физические и моральные страдания, сохраняет человеческое достоинство и обеспечивает соответствующее качество жизни неизлечимо больных пациентов и их семей. Это достигается благодаря целостному подходу к пациенту как к личности, учитывая его индивидуальные потребности, возрастные, психоэмоциональные, семейные, религиозные и национально-культурные особенности.

Междисциплинарная, межсекторальная координация и сотрудничество, использование альтернативных источников финансирования (не только из государственного бюджета, но и из благотворительных фондов) позволят достичь оптимального развития и доступности ПХП независимо от заболевания, социального статуса и места проживания лиц, которые в ней нуждаются.

Сегодня – и это очевидно – в нашей стране реабилитация и хосписная помощь онкологическим больным больше держится на энтузиазме и милосердии конкретных специалистов, исследователей, волонтеров. Существование научно обоснованных, конструктивных путей решения этой проблемы вселяет определенный оптимизм и надежду, что в будущем ситуация улучшится, но... что делать паллиативным больным сейчас? Ведь каждый из них заслуживает достойного окончания своего жизненного пути. Необходимо искать варианты решения этой проблемы.

Подготовила Снежана Галузова



Зелбораф

вемурафениб



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



Зелбораф:

Увеличение ОВ

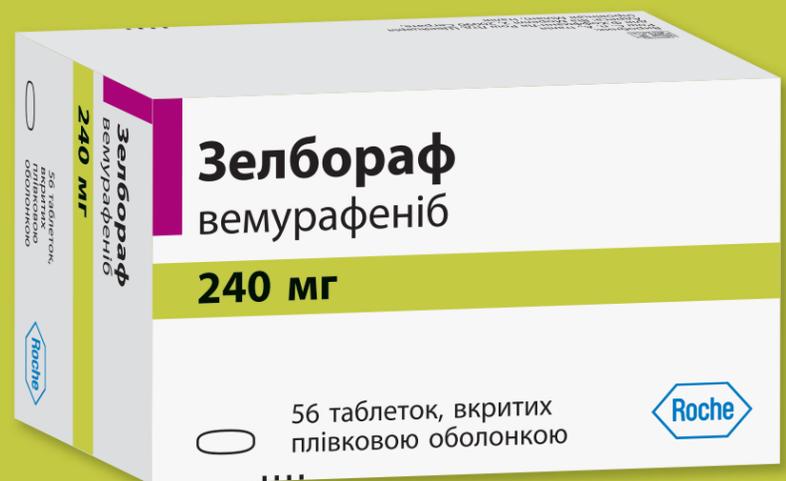
до 13,6 мес.

Увеличение ВПБ

до 6,9 мес.

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

Таблетированный препарат для таргетной терапии меланомы кожи¹



Зелбораф

Действующее вещество: vemurafenib.

Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит вемурафениба 240 мг.

Показания. Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлено мутацию BRAF V600.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к вемурафенибу и другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы. Перед началом приема препарата Зелбораф необходимо подтвердить наличие мутации BRAF V600 в клетках опухоли. Рекомендованная доза вемурафениба составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) дважды в сутки; суточная доза - 1 920 мг. Можно принимать вместе с едой или без еды. Таблетки глотать целиком, не разжевывать, не разламывать, запивая стаканом воды. Терапию рекомендуется продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности.

Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями являются артралгия, слабость, сыпь, реакция фоточувствительности, тошнота, алопеция и зуд. Очень часто сообщалось о плоскоклеточной карциноме кожи, лечение которой было, как правило, хирургическим.

Фармакологические свойства. Вемурафениб – низкомолекулярный пероральный ингибитор фермента серин-треонин киназы, который кодируется геном BRAF. Мутации в гене BRAF приводят к конститутивной активации белка BRAF, что может способствовать пролиферации клеток в отсутствие факторов роста, которые в норме необходимы для пролиферации. Вемурафениб ингибирует BRAF киназы с активационным кодом 600 мутаций. 94% материала, связанного с вемурафенибом обновляются с фекалиями, и 1% - с мочой.

Сроки годности. 3 года. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке в защищенном от влаги месте.

Категория отпуска – по рецепту.

Информация представлена в сокращенном виде. Более детальная информация относительно препарата Зелбораф содержится в инструкции для медицинского применения (утверждена приказом МЗ Украины от 29.03.2013 № 254, регистрационное удостоверение № UA/12699/01/01 от 02.04.2013). Дата последнего пересмотра: 21.10.2015.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф (Приказ МЗ Украины №254 от 29.03.2013, р. с. МЗ Украины №UA/12699/01/01). 2. <http://www.driz.kiev.ua>. 3. Chapman PB, et al. Updated overall survival results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma, 2012 ASCO Meeting, <http://meetinglibrary.asco.org/content/70533?media=vm>



ООО «Рош Украина»:

Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33.

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

www.roche.ua

ukraine.medinfo@roche.com

Резистентность к вемурафенибу может быть обратимой после перерыва в лечении

Примерно 40-60% меланом имеют мутацию гена BRAF. У пациентов с меланомой поздних стадий, положительной по мутации BRAF, селективные ингибиторы BRAF, такие как вемурафениб, позволяют значительно улучшить прогноз. После начала лечения уменьшение размеров опухоли отмечается у большинства пациентов. Также у большей части больных спустя 6-7 мес развивается приобретенная резистентность к ингибиторам BRAF. После прогрессирования заболевания может быть назначен ипилимумаб, затем химиотерапия. Последующие линии системного лечения пациентов с метастатической меланомой не разработаны.

В данной статье представлено клиническое наблюдение 59-летней пациентки с метастатической меланомой, свидетельствующее о возможности восстановления чувствительности к вемурафенибу в случае повторного назначения препарата после перерыва в лечении.

Клинический случай

Пациентка 59 лет в 2009 г. перенесла резекцию первичной меланомы кожи, после чего были отмечены признаки регрессии (pTis). Одновременно с резекцией было выполнено иссечение двух транзитных метастазов на левой нижней конечности. Впоследствии в августе и сентябре 2010 г. были удалены еще два транзитных метастаза. В сентябре 2011 г. у пациентки развились метастазы в легких и подкожной клетчатке левой нижней конечности. В октябре 2011 г. больную включили в программу расширенного доступа MO25515, в которой изучался вемурафениб у пациентов с меланомой поздних стадий с мутацией BRAF. На тот момент компьютерная томография выявила дополнительные метастазы в средостенных и подвздошных лимфоузлах. После 9 мес терапии вемурафенибом у пациентки сохранялась стабилизация заболевания с уменьшением размеров метастатических очагов. В сентябре 2012 г. появился единичный нецелевой очаг при стабилизации других мониторируемых очагов. Пациентка продолжала получать вемурафениб. В ноябре 2012 г. развились метастазы в легких, печени, лимфатических узлах и подкожной клетчатке, и вемурафениб был отменен.

Учитывая отсутствие реимбурсации ипилимумаба в Польше, пациентке была назначена вторая линия терапии дакарбазином (200 мг/м² с 1-го по 5-й день каждые 3 нед). После 3 циклов химиотерапии отмечено прогрессирование заболевания. Функциональный статус пациентки был оценен как хороший (0 по шкале ECOG), химиотерапия не сопровождалась какими-либо признаками токсичности. В феврале 2013 г. пациентка получила третью линию системной терапии, состоявшей из карбоплатина (AUC 6) и паклитаксела (175 мг/м²) при введении каждые 3 нед. В июне 2013 г. после 6 циклов химиотерапии был достигнут частичный ответ. Однако вследствие гематологической токсичности и плохой переносимости карбоплатина/паклитаксела лечение было остановлено, и пациентка в течение 3 мес находилась под наблюдением без противоопухолевой терапии. В сентябре 2013 г. произошло массивное прогрессирование в легких, средостенных лимфоузлах, печени, селезенке, почках и костях.

Из-за отсутствия эффективных терапевтических опций по данному показанию в сентябре 2013 г. было принято решение удовлетворить желание пациентки и возобновить лечение вемурафенибом в стандартной дозе. На тот момент больная имела хороший функциональный статус (ECOG 0). До начала лечения сывороточный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составлял 2930 ед./л (норма – 135-225 ед./л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) были повышены (повышение 1 степени). После 2 нед терапии уровень ЛДГ снизился до 606 ед./л, аминотрансферазы были в нормальном референсном диапазоне. Наблюдалось уменьшение размеров очагов в подкожной клетчатке левой нижней конечности. После 3 нед лечения уровень ЛДГ повысился до 770 ед./л; через 4 и 5 нед он составлял 1061 и 1209 ед./л соответственно. Кроме того, увеличились в размерах метастатические очаги в левой нижней конечности. Компьютерная томография, проведенная между 4-й и 5-й неделей после возобновления лечения вемурафенибом, показала прогрессирование заболевания (увеличение большинства ранее наблюдавшихся очагов, появление новых метастазов). Функциональный статус пациентки ухудшился (ECOG 2). Лечение вемурафенибом отменили, и через 2 нед больная скончалась.

Обсуждение

Недавно Romano и соавт. [5] представили наблюдение пациента с метастатической меланомой с мутацией BRAF, которому был повторно назначен вемурафениб. После прогрессирования заболевания пациент получил 4 цикла ипилимумаба, затем 2 цикла темозоломида и 1 цикл фотемустина. В последующем, после прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии, пациенту возобновили лечение вемурафенибом (через 10 мес после назначения первой дозы), что позволило достичь частичного ответа длительностью 4 мес.

В другом наблюдении Seghers и соавт. [6] представили двух пациентов с мутантной по гену BRAF метастатической меланомой, у которых заболевание прогрессировало после лечения дабрафенибом/траметинибом и дабрафенибом соответственно. После 8 и 4 мес этим больным были повторно назначены дабрафениб и вемурафениб соответственно, что сопровождалось смешанным и частичным ответом.

В представленном клиническом наблюдении мы наблюдали быстрое (в пределах 1 нед) снижение уровня ЛДГ и регрессию кожных метастазов (через 2 нед) после возобновления терапии вемурафенибом. Быстрое снижение ЛДГ указывает на ответ, однако последний был непродолжительным. В то же время на фоне повторной терапии вемурафенибом не зафиксировано ни одного неблагоприятного события.

Вышеописанные клинические случаи и собственный опыт свидетельствуют о том, что резистентность к ингибиторам BRAF может быть временной. Механизмы этого феномена могут быть обусловлены эпигенетическими изменениями или специфическими условиями микроокружения опухоли [6]. В представленном нами случае также существует возможность того, что химиотерапия карбоплатином и паклитакселем частично элиминировала BRAF-ре-

зистентные клоны, тогда как клоны, чувствительные к вемурафенибу, выжили и ответили на возобновление терапии. Das Thakur и соавт. [8] на модели ксенотрансплантата меланомы человека продемонстрировали, что интермиттирующая дозировка вемурафениба может предотвращать развитие резистентности; это означает, что стабильность ответа на ингибиторы BRAF можно улучшить путем изменения схем дозирования. Обратимая лекарственная толерантность также описана для клеток немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ), которых подвергали повторной экспозиции ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) [9]. Кроме того, у пациентов с НМКРЛ поздних стадий отмечался так называемый ответ на повторное лечение (retreatment response) при возобновлении терапии ИТК [10, 11]. Эти данные свидетельствуют о том, что приобретенная резистентность к таргетным препаратам может включать обратимую фазу; тем не менее механизмы данного явления остаются малоизученными.

Таким образом, приведенный клинический случай и наблюдения других авторов указывают на то, что резистентность к ингибиторам BRAF, таким как вемурафениб, может быть обратимой после перерыва в лечении. Следовательно, у пациентов с метастатической меланомой, мутантной по гену BRAF, возобновление лечения ингибитором BRAF может быть рациональной терапевтической опцией. Тем не менее из-за высокой гетерогенности меланомных клеток, которую они приобретают после предшествующего лечения ингибиторами BRAF, отобрать пациентов – кандидатов на повторную терапию этими препаратами может быть непростой задачей. В целом представленные результаты являются обнадеживающими и заслуживают дальнейшего всестороннего изучения.

Литература

- Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 358-365.
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2507-2516.
- Poulikakos P.I., Rosen N. Mutant BRAF melanomas-dependence and resistance. *Cancer Cell*. 2011; 19: 11-15.
- Sullivan R.J., Flaherty K.T. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1297-1304.
- Romano E., Pradervand S., Paillusson A. et al. Identification of multiple mechanisms of resistance to vemurafenib in a patient with BRAFV600E-mutated cutaneous melanoma successfully rechallenged after progression. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 5749-5757.
- Seghers A.C., Wilgenhof S., Lebbe C. et al. Successful rechallenge in two patients with BRAF-V600-mutant melanoma who experienced previous progression during treatment with a selective BRAF inhibitor. *Melanoma Res*. 2012; 22: 466-472.
- Abusaif S., Jradi Z., Held L. et al. S100B and lactate dehydrogenase as response and progression markers during treatment with vemurafenib in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*. 2013. [Epub ahead of print]
- Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013; 494: 251-255.
- Sharma S.V., Lee D.Y., Li B. et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulation. *Cell*. 2010; 141: 69-80.
- Kurata T., Tamura K., Kaneda H. et al. Effect of re-treatment with gefitinib (Iressa, ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol*. 2004; 15: 173-74.
- Yano S., Nakataki E., Ohtsuka S. et al. Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. *Oncol Res*. 2005; 15: 107-111.

Mackiewicz-Wysocka M., Krokowicz L., Kocur J., Mackiewicz J.
Resistance to vemurafenib can be reversible after treatment interruption: a case report of a metastatic melanoma patient. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e157.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



В ИССЛЕДОВАНИИ ТАСИГНА ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛА

БОЛЕЕ РАННИЙ ОТВЕТ, БОЛЕЕ ГЛУБОКИЙ ОТВЕТ, МЕНЬШЕ СЛУЧАЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ* ПО СРАВНЕНИЮ С ИМАТИНИБОМ 4-7

Терапия препаратом Тасигна позволяет пациентам с Ph+ ХМЛ достичь более раннего и более глубокого ответа по сравнению с иматинибом, что помогает в достижении выживаемости без рецидивов 4-7

* до фазы акселерации / бластного криза (ФА / БК)

Ph+ ХМЛ – хронический миелолейкоз с положительной Филадельфийской хромосомой

БМО – большой молекулярный ответ

МО – молекулярный ответ

ГМО 4.5 – глубокий молекулярный ответ (4.5 log);

ХМЛ – хронический миелолейкоз

1. Baccarani M, et al. Blood. 2013; 122 (6): 872-84.

2. Bianconi M, et al. Ann Hematol. 2015; 94 Suppl 2: 141-7.

3. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Chronic myelogenous leukemia. 2015 v.1.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тасигна.

5. Kantarjian HM, et al. Lancet Oncol. 2011. (9): 841-51.

6. Larson RA, et al. ENESTnd 5-year update: Long-term outcomes of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib vs imatinib.

Poster Presentation 50th Annual Meeting ASCO; May 2014; Chicago, IL. Poster 7073.

7. Kantarjian HM, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia

chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster Presentation 54th Annual Meeting ASH; Dec, 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.

8. Timothy P. Hughes, et al. Blood. 2014; 123: 1353-1360.

ТАСИГНА. Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющая доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Важно!** Перед назначением следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. **Форма выпуска:** Капсулы твердые, содержащие по 150 мг или 200 мг Нилотиниб. **Показания:** Таблетки 150 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Таблетки 200 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Лечение хронической и ускоренной фазы (ФА) хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой, в случае резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая терапию иматинибом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к Нилотиниб и другим компонентам препарата. **Побочные реакции:** Впервые диагностирована Ph+ ХМЛ-ХФ: Частыми (>10%) гематологическими побочными реакциями на препарат (ПРП) были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, утомляемость и миалгия. Большинство из этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести (степень 1 или 2). Боль в верхних отделах живота, диспепсия, запор, диарея, астения, сухость кожи, мышечные спазмы, артралгия, рвота, боль в животе, периферические отеки, диспепсия и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\le 10\%$ и $\ge 5\%$) и были легкой или средней тяжести, контролируемые и в большинстве случаев не требовали снижения дозы. Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 10% пациентов. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопения (18%), нейтропения (15%) и анемию (7%). Плевральные и перикардальные выпоты независимо от причины наблюдались в 1% и <math><1\%</math> пациентов соответственно, принимавших препарат Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Сообщение о желудочно-кишечном кровотечении независимо от причины, полученные по 2,5% пациентов. Изменение начального уровня продолжительности усредненного по времени интервала QTc в стадии равновесия при применении Нилотиниб в рекомендованной дозе 300 мг дважды в сутки составляла 6 мс. В группах применения Нилотиниб в дозе 400 мг дважды в сутки и 400 мг 1 раз в сутки продолжительность усредненного по времени интервала QTc в равновесном состоянии составила соответственно 6 мс и 3 мс. Ни у одного из пациентов всех групп лечения абсолютная продолжительность QTc не превышала 500 мс, а также не наблюдалось валентный двунаправленной желудочковой тахикардии. Удлинение QTc, что превышает 60 мсек, зафиксировано в <math><1\%</math> пациентов (один – из группы лечения 300 мг дважды в сутки и два – из группы лечения 400 мг дважды в сутки). Ни в одной из групп не было пациентов с ФВЛЖ (фракция выброса левого желудочка) <math><45\%</math> во время лечения или пациентов с абсолютным снижением фракции выброса левого желудочка на 15% или более. Не было сообщений о случаях внезапной смерти. **Гематологические ПРП включают проявления миелосупрессии:** тромбоцитопения (18%), нейтропения (15%) и анемию (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу: Приведенные ниже данные получены по результатам открытого многоцентрового исследования фазы II с участием пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу. Наиболее частыми (> 10% в объединенной популяции пациентов с ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА) гематологическими ПРП были сыпь, зуд, тошнота, утомляемость, головная боль, рвота, миалгия, запор и диарея. Большинство этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести. Алоpecia, мышечные спазмы, снижение аппетита, артралгия, боль в животе, боль в костях, периферические отеки, астения, боль в верхних отделах живота, сухость кожи, зрительная и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\le 10\%$ и $\ge 5\%$) и были легкой и средней тяжести (степень 1 или 2). Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 16% пациентов с хронической фазой и 10% пациентов с фазой акселерации. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопения (31%), нейтропения (17%) и анемию (14%). Менее чем в 1% пациентов, получавших Тасигна, развивались плевральные и перикардальные выпоты, а также задержка жидкости. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась менее чем у 1% пациентов. Сообщение о желудочно-кишечном кровотечении и о кровоизлиянии в ЦНС получены относительно 1% и <math><1\%</math> пациентов соответственно. Интервал QTc, превышающий 500 мсек, зафиксирован у <math><1\%</math> пациентов. Случае двунаправленной желудочковой тахикардии (временной или стойкой) не наблюдалось. Прекращение лечения вследствие развития побочных явлений независимо от их причины отмечено у 16% пациентов с ХФ и у 10% пациентов с ФА. Отсутствует по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Регистрационное свидетельство препарата Тасигна: UA/B9799/01/01, UA/B9799/01/02 от 06.01.2011

392032/TAS/A3/12.15/12000

NOVARTIS
ONCOLOGY

Представительство «Новартис Фарма Сервисез АГ» в Украине:
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.

Tasigna® ОТВЕТ
(nilotinib) ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ^{2,8}

Терапия хронической миелоидной лейкемии:

Место нилотиниба

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) изменило парадигму лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ), позволив достичь молекулярной ремиссии у большинства пациентов без значительных побочных эффектов и существенно повысить выживаемость. Первым одобренным к применению препаратом этой группы стал иматиниб, со временем были разработаны и внедрены и другие препараты, а именно: дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб. Не все эти лекарственные средства доступны по всему миру, некоторые из них одобрены только для второй линии терапии. В настоящее время получены новые доказательные данные относительно применения ингибитора тирозинкиназ II поколения – нилотиниба, что повлияло на обновление рекомендаций и протоколов лечения в Украине и за рубежом.

Внесены изменения в протокол ведения пациентов с хронической миелоидной лейкемией

С целью повышения качества и эффективности оказания медицинской помощи больным с гематологическими заболеваниями Министерство здравоохранения Украины Приказом № 433 от 26.06.2014 г. внесло изменения в Клинический протокол оказания медицинской помощи больным ХМЛ, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Украины от 30.07.2010 г. № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».

В раздел «Лечение хронической фазы ХМЛ» внесены следующие изменения:

« При развитии нечувствительности к иматинибу в дозе 400 мг/сут необходимо повысить дозу до 600 или 800 мг/сут. При отсутствии эффекта может рассматриваться вопрос о назначении нилотиниба (суточная доза 800 мг) или других препаратов».

« Нилотиниб: ингибитор тирозинкиназы второго поколения, который в 20-50 раз активнее иматиниба при резистентных к иматинибу случаях ХМЛ. При применении этого препарата в 74% случаев получен полный гематологический ответ, в 40% – полный цитогенетический ответ. Малотоксичный нилотиниб назначается как лекарственное средство первой линии в дозе 600 мг/сут и как лекарственное средство второй и последующих линий в суточной дозе 800 мг».

Для справки

Появление в 2000 г. на фармацевтическом рынке ингибитора тирозинкиназ иматиниба в корне изменило подход к лечению больных ХМЛ и вывело эффективность лечения пациентов на новый уровень. Во всех странах мира стандарты лечения ХМЛ предполагают наиболее раннее назначение таргетных препаратов с целью получения полного молекулярного ответа в максимально короткие сроки (до 1 года). В этом случае пациент имеет хороший прогноз, шансы на продолжительную жизнь и высокое ее качество.

В настоящее время проводятся клинические исследования, посвященные изучению возможностей отмены таргетной терапии больным, достигшим длительной полной молекулярной ремиссии. По мнению исследователей, отмена терапии таким пациентам вполне реальна, но требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Наряду с невиданными ранее успехами в лечении этого заболевания оставалась актуальной проблема резистентности к иматинибу, для преодоления которой был разработан препарат второго поколения нилотиниб.

Данное лекарственное средство представляет собой мощный и селективный ингибитор активности тирозинкиназы. Препарат сохраняет активность против 32 из 33 резистентных к иматинибу мутантных форм тирозинкиназы. Вследствие такой биохимической активности нилотиниб избирательно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в клеточных линиях и в первичных положительных по филадельфийской хромосоме лейкемических клетках, полученных у пациентов с ХМЛ.

Препарат необратимо связывается с тирозинкиназой посредством образования липофильных связей, которые прочнее водородных, образуемых иматинибом, и менее уязвимы для точечных мутаций. Нилотиниб угнетает все резистентные линии клеток, несущие мутации домена тирозинкиназы, кроме T315I и Y253H. Данные клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности нилотиниба среди резистентных и нечувствительных к иматинибу пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации.

В 2007 г. нилотиниб был официально одобрен к применению FDA, а в феврале 2008 г. получил сертификат ЕМА. Нилотиниб под торговым названием Тасигна® зарегистрирован для применения в онкогематологической практике в Украине.

Для повышения доступности к инновационному лечению с 2008 г. в нашей стране стартовала социальная программа «Право жить», в рамках которой МЗ Украины и компания-производитель заключили договор о сотрудничестве по обеспечению ИТК пациентов с ХМЛ.

По данным статистики, в Украине насчитывается около 2,5 тыс. больных ХМЛ, а лечение ИТК в рамках государственного обеспечения получает около 30%. Кроме того, если в странах ЕС средний возраст больных ХМЛ – 60 лет и старше, то в Украине – 43-45 лет, то есть это лица трудоспособного возраста.

Какой же должна быть тактика клинициста после выявления резистентности пациента к терапии иматинибом или при ее непереносимости?

Согласно последним представлениям, закрепленным законодательно, при возникновении резистентности к иматинибу, то есть отсутствии оптимального ответа в определенные сроки, в качестве терапии второй линии следует назначать ингибитор тирозинкиназы II поколения нилотиниб.

Нилотиниб в мировой клинической практике

В последние годы получены убедительные доказательства в пользу преимущества нилотиниба по сравнению с иматинибом в плане ответа на лечение. Результаты оценки эффективности и безопасности нилотиниба в клиническом исследовании III фазы ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-newly diagnosed patients) показали, что в когорте пациентов с впервые выявленной ХМЛ частота достижения глубокой ремиссии на фоне терапии нилотинибом выше, чем на фоне лечения иматинибом [1]. ENESTnd – рандомизированное, открытое многоцентровое исследование III фазы, посвященное оценке эффективности и безопасности применения нилотиниба (доза – 300 мг 2 р/сут и 400 мг 2 р/сут) в сравнении с иматинибом у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ Ph + в хронической фазе.

К 12-му месяцу лечения большой молекулярный ответ (БМО) наблюдался у 44 и 43% пациентов в группах нилотиниба (с дозой 300 мг 2 р/сут и 400 мг 2 р/сут соответственно) по сравнению с иматинибом – 22% (p<0,0001) (первичная конечная точка).

К 6 годам терапии кумулятивные показатели частоты БМО были выше в обеих группах нилотиниба (77 и 79%) против у 61% пациентов, получавших иматиниб (p<0,0001). Также кумулятивные показатели частоты молекулярного ответа ниже 4,5 log были выше в группах нилотиниба – 56 и 55% против 33% у пациентов, получавших иматиниб (p<0,0001).

ENESTcmr (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-complete molecular response) – рандомизированное, открытое многоцентровое исследование III фазы, целью которого явилось определение частоты достижения негативного результата BCR-ABL при чувствительности диагностики 4,5 log у пациентов с ХМЛ Ph+ в хронической стадии в зависимости от варианта лечения (нилотиниб vs иматиниб). В ENESTcmr пациенты с полным цитогенетическим ответом на лечение и наличием мутации BCR-ABL1 после 2 и более лет терапии иматинибом были рандомизированы в группу нилотиниба (400 мг дважды в сутки) либо продолжали терапию иматинибом. К 12-му месяцу терапии у 12,5% пациентов с нилотинибом и у 5,8% в группе иматиниба отмечался неопределяемый уровень BCR-ABL (первичная переменная конечная точка) (p=0,108). К 2 годам терапии неопределяемый уровень BCR-ABL наблюдался у 22,1% больных против 8,7% пациентов с иматинибом (p=0,0087). Ни один из больных в группе нилотиниба не утратил цитогенетического ответа на лечение против 3 пациентов в группе иматиниба. Побочные эффекты наблюдались несколько чаще в группе нилотиниба, что ожидалось в связи с переключением на другой препарат, по сравнению с предшествующим, хорошо переносившимся больными. Молекулярный ответ (4,5 log) наблюдался у 33% больных на нилотинибе против 14% в группе иматиниба (p=0,002) у пациентов без молекулярного ответа на начальном этапе до включения в исследование. К 24-му месяцу терапии молекулярный ответ был зарегистрирован в 2 раза чаще у пациентов в группе нилотиниба по сравнению с иматинибом (43 vs 21% соответственно, p=0,0006). В целом профиль безопасности нилотиниба был сопоставим с таковым в других исследованиях, авторы которых пришли к выводу, что переключение на нилотиниб индуцирует более глубокий молекулярный ответ, чем продолжение терапии иматинибом у пациентов с минимальной резидуальной болезнью, сохраняющейся после длительного применения нилотиниба. Достижение более глубокого ответа открывает перспективы для большего количества пациентов включиться в исследование, изучающие возможность прекращения терапии при стойкой ремиссии. Таким образом, исследование ENESTnd показало клиническую эффективность и безопасность применения нилотиниба в первой линии терапии по сравнению с иматинибом. Исследование ENESTcmr продемонстрировало клиническое преимущество нилотиниба по сравнению с иматинибом у пациентов с ХМЛ и ранее получавших терапию иматинибом.

С целью определить возможность поддержания молекулярной ремиссии после прекращения терапии ИТК у больных с ХМЛ инициирован целый ряд исследований. Исследования ENESTfreedom, ENESTtop, ENESTgoal и ENESTpath, охватывающие большую популяцию пациентов, призваны оценить целесообразность прекращения терапии после достижения длительной молекулярной ремиссии на фоне терапии нилотинибом или иматинибом. В настоящее время эти исследования продолжаются и открыты для включения пациентов более чем из 30 стран мира. В случае молекулярного рецидива дизайн исследований предполагает возвращение к терапии нилотинибом.

Таким образом, возможности достижения глубокой молекулярной ремиссии на фоне терапии нилотинибом выше, чем при приеме иматиниба. Пациенты, достигшие длительной глубокой молекулярной ремиссии, в рамках клинических испытаний могут прекратить лечение под тщательным наблюдением и потенциально способны поддерживать состояние ремиссии без лечения.

Продолжение на стр. 44.

Терапія хронічної миелоїдної лейкемії: Место нилотиніба

Продолжение. Начало на стр. 43.

Исследования по изучению ИТК продолжаются, появляются новые данные. В связи с этим необходимо частое обновление рекомендаций по лечению. Текущие цели терапии — не только предотвращение трансформации заболевания и повышение выживаемости, но также рост продолжительности жизни и улучшение ее качества, сопоставимые с таковыми у лиц, не страдающих ХМЛ. Для некоторых пациентов следующей амбициозной задачей является достижение стойкой ремиссии, позволяющей прекратить прием препаратов. В современных рекомендациях стратегии лечения рассматриваются в контексте новых терапевтических целей.

В последних клинических рекомендациях, посвященных данной проблеме, отражен потенциал и точки применения для ИТК разных поколений [3]. Если говорить о стандартах первой линии терапии хронической фазы ХМЛ, в настоящее время по этому показанию одобрено применение трех препаратов из группы ИТК: иматиниба, нилотиниба, дазатиниба. Рекомендованные стандартные дозы их составляют 400 мг/сут в 1 прием, 300 мг/сут в 2 приема и 100 мг/сут в 1 прием соответственно. Более высокие дозы иматиниба (300-400 мг 2 раза в сутки), комбинация иматиниба в суточной дозе 400 мг с рекомбинантным интерфероном- α , повышение дозы нилотиниба до 800 мг в 2 приема также отмечено как очень эффективное, но не может рассматриваться как стандартное лечение. Два проспективных исследования, посвященных сравнению иматиниба с нилотинибом и дазатинибом, сообщают о преимуществе ИТК второго поколения, особенно в отношении скорости достижения и глубины молекулярной ремиссии, а также максимальных преимуществ в выживаемости без прогрессирования. Этих данных достаточно, чтобы включить нилотиниб и дазатиниб в стандартные рекомендации по лечению ХМЛ, но недостаточно, чтобы удалить из них иматиниб. В настоящее время в отношении эффективности нилотиниба и дазатиниба нет данных, которые помогли бы сделать выбор в пользу одного из этих лекарственных средств. Поэтому выбор стандартного лечения основывается на наличии и стоимости всех одобренных

к применению препаратов, на профессиональном опыте специалиста, общем состоянии здоровья пациента и наличии у него сопутствующих заболеваний.

Известно, что состояния, сопровождающиеся высоким риском сосудистых заболеваний, либо их наличие в анамнезе, сахарный диабет и заболевания поджелудочной железы делают проблематичным назначение нилотиниба. Соответственно, состояния, связанные с высоким риском развития кровотечений, аутоиммунных и респираторных заболеваний, инфекционных осложнений, ставят под сомнение возможность назначения дазатиниба. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний или высокий риск их развития должны стать предупреждением при назначении всех трех ИТК, в связи с этим лечение стоит начинать с более низких доз, чем рекомендованы стандартно.

В качестве стандарта терапии второй линии хронической фазы заболевания, в случае развития непереносимости ранее назначенного ИТК, рекомендуется переключение на другой из утвержденных ИТК первой линии. Выбор препарата будет зависеть от особенностей побочных эффектов первого лекарственного средства и от общего состояния здоровья пациента. Если в первой линии терапии назначался иматиниб и лечение оказалось неэффективным, то во второй линии будет осуществляться выбор между нилотинибом и дазатинибом; если же препаратом первой линии были нилотиниб или дазатиниб, другой ИТК второго поколения не используется. В этом случае должны быть рассмотрены босутиниб и понатиниб.

Переходу на вторую линию терапии должен предшествовать анализ мутаций, поскольку идентификация мутации BCR-ABL1 помогает при выборе последующего лечения. В настоящее время известно 10 наиболее частых мутаций, которые влияют на чувствительность к ИТК. В частности, при наличии мутации T315I препаратом выбора всегда будет понатиниб, даже если в первой линии использовался иматиниб. В случае недостаточного эффекта или непереносимости двух из трех ИТК, одобренных для применения в первой линии, ни один из оставшихся ИТК не применяется. В этой ситуации понатиниб остается важной возможностью продолжить лечение.

Если ХМЛ переходит в фазу акселерации или бластного криза и пациенты ранее не получали ИТК, стандартным методом лечения является прием иматиниба (300 или 400 мг дважды в сутки), либо дазатиниба (140 мг 1 раз или 70 мг дважды в сутки), либо нилотиниба (400 мг дважды в сутки). Если заболевание прогрессирует на фоне лечения ИТК, рекомендуется выбор одного из ИТК, которые не были использованы в хронической фазе; предпочтение отдается понатинибу. Ответ на лечение всегда оценивается так же, как для хронической фазы. Вовремя начатая медикаментозная терапия, как правило, может остановить прогрессирование заболевания. Одним из факторов прогрессии от хронической фазы к бластному кризу является приобретение новых хромосомных аномалий.

Аллогенная трансплантация стволовых клеток рекомендуется для всех пациентов с бластным кризом на момент диагностики или с прогрессированием заболевания в бластный криз на фоне терапии ИТК, при условии, что ремиссия была индуцирована. Трансплантация у пациентов в состоянии острого бластного криза всегда неэффективна. Кроме того, кандидатами на трансплантацию являются все больные в фазе акселерации на этапе диагностики либо при отсутствии оптимального ответа на первую линию терапии ИТК, и все пациенты в хронической фазе при наличии высокого риска, неэффективности первой линии терапии и отсутствии оптимального ответа на терапию второй линии. Определение правомочности проведения трансплантации никогда не бывает абсолютным, поскольку основано на балансе между риском, связанным с заболеванием, и риском, связанным с трансплантацией.

Литература

1. Saglio G. et al. Blood. 2013; 122 (21).
2. Hughes T.P. et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. Blood. 2014; 124: 729-736.
3. Baccarani M. et al. Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6 (1).

Подготовила Катерина Котенко



Анкета читателя

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

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись



Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным для повышения врачебной квалификации?

Новітні технології та нові підходи до діагностики й лікування патології щитоподібної залози

Більшість випадків патології щитоподібної залози на сьогодні успішно діагностують і лікують, але, як і в інших галузях медицини, у тиреоїдології ще залишаються деякі білі плями, що потребують поглибленого вивчення й розроблення нових методів діагностики та лікування. Що це за білі плями та якими успіхами може похвалитися тиреоїдологія за останні роки? З цими запитаннями ми звернулися до провідного вітчизняного фахівця у галузі ендокринології, заступника директора з наукової роботи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора Сергія Макаровича Черенька.

— Найбільш актуальною проблемою сучасної тиреоїдології можна вважати пухлиноподібні утворення (вузли) та рак щитоподібної залози. Оскільки щитоподібна залоза розташована поверхнево, вона є добре доступною для візуалізації за допомогою ультразвукового дослідження. Сучасна апаратура дає змогу розпізнавати вузли розміром усього 1-2 мм і виконувати біопсію для виключення раку. Проте постає інше запитання: чи слід це робити взагалі?

Виявилось, що агресивна діагностична тактика, спрямована на виявлення вузлів у щитоподібній залозі за допомогою скринінгового ультразвукового сканування ший, приводить до виявлення величезної кількості вогнищевих утворень, більшість із яких не становлять жодної загрози для життя та здоров'я пацієнта. Зокрема, під час аутопсійного дослідження у 10% хворих, що померли від будь-яких причин, виявляють прихований диференційований рак щитоподібної залози, але клінічно значущий рак розвивається тільки в одному випадку з 500-1000 мікрокарцином. Загалом серйозний ризик для життя існує не більш ніж у 10% пацієнтів зі встановленим діагнозом раку щитоподібної залози. Однак, не маючи змоги спрогнозувати поведінку пухлини в подальшому, лікарі застосовують до більшості таких пацієнтів радикальне й доволі травматичне хірургічне лікування — тиреоїдектомію. Більш того, трапляються випадки, коли тиреоїдектомію виконують помилково за відсутності малігнізації вузла, про що стає відомо лише під час гістологічного дослідження операційного матеріалу. Склалася парадоксальна ситуація, коли велику кількість пацієнтів ми наражаємо на більший ризик ускладнень лікування, аніж сама хвороба. Отже, коли йдеться про про вогнищеву патологію щитоподібної залози, можна з певністю стверджувати, що розвиток візуалізуючих діагностичних технологій значно випереджує потребу в цьому. Крім заподіяння шкоди пацієнту, застосування агресивної діагностичної та лікувальної тактики вогнищевих утворень щитоподібної залози призводить до істотного збільшення витрат державного бюджету на систему охорони здоров'я. Прогнозується, що до 2019 р. щорічні витрати на спостереження та лікування раку щитоподібної залози в США зростуть із нинішніх 3,5 до 20 млрд доларів. Це надзвичайно великі випадки, урахувавши, що смертність від цієї патології становить у середньому 3-5 випадків на 1 млн населення.

Беручи до уваги низьку імовірність швидкого прогресування раку щитоподібної залози, японські вчені ще 2010 р. переглянули традиційні підходи до лікування цієї патології. Поштовхом до впровадження змін у тактику лікування стали результати тривалих спостережень (понад 10 років), які продемонстрували, що лише у 5-6% пацієнтів за такий великий період часу фіксуються ознаки прогресії раку щитоподібної залози, і вони потребують хірургічного лікування. При цьому частота рецидивів після операції серед пацієнтів, яким виконали хірургічне лікування через 3-5 років після встановлення діагнозу раку щитоподібної залози, виявилася незначною. Таким чином, під час застосування очікувальної тактики у 94% випадків оперативне втручання не потрібне, а в разі необхідності його виконання прогноз виживаності пацієнтів майже не погіршувався. У результаті в Японії було затверджено національні клінічні рекомендації, що передбачають можливість спостереження за пацієнтами з високодиференційованими мікрокарциномами, які не мають ознак агресивного росту і метастазів у лімфовузлах ший. Це стосується хворих віком понад 60 років із розмірами пухлини до 1 см.

Отже, на сьогодні візуалізація вузлів щитоподібної залози не є проблемою. Більш актуальним завданням є диференціювання безпечних вузлів щитоподібної залози від ракових пухлин, а в разі підтвердження діагнозу онкологічного захворювання — розрізнити безпечно, повільно зростаюче новоутворення й агресивне із загрозою для життя. Вирішити ці завдання дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу.

Нещодавно на ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень щитоподібної залози — панель найбільш частих мутацій, що призводять до раку щитоподібної залози (Mutational analysis panel) і класифікатор експресії генів (Gene expression classifier). Перший набір містить комплекс реагентів для виявлення в пункційному матеріалі вузла щитоподібної залози 7 найбільш поширених онкогенних мутацій: KRAS, BRAF, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 та PAX8/PPARγ. Другий передбачає визначення експресії 142 найбільш відповідальних за тиреоїдний канцерогенез генів із розрахунком специфічного генетичного профілю шляхом застосування також стандартизованого набору. Якщо спостерігаються дві та більше мутацій, то ризик розвитку агресивного раку вважають високим, що потребує застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найбільш частих мутацій на практиці дозволяє зменшити вдвічі кількість невинуватих оперативних втручань на щитоподібній залозі. У разі поєднання обох методів точність діагностики зростає. Через високу вартість ці дослідження поки що є малодоступними, але, безсумнівно, за ними майбутнє. Сьогодні їх починають активно впроваджувати у країнах із розвинутою страховою медициною (США, країни Європи).

Ще кілька років тому у світі широко використовували порівняно новий метод дослідження — еластографію вузлів щитоподібної залози — як доповнення до ультрасонографії з метою визначення ступеня злоякісності невеликих вузлів на основі аналізу їх щільності. Та згодом стало зрозуміло, що діагностичні можливості цього методу не дають змоги замінити ним цитологічне дослідження. Виявилось, що немає сенсу проводити еластографію, якщо потім усе одно доведеться виконувати пункцію вузла з цитологічним дослідженням отриманого матеріалу. Після того як захоплення еластографією в економічно розвинених країнах вичерпалося, її почали впроваджувати в країнах, що розвиваються, зокрема в Україні. У кількох вітчизняних медичних центрах, у тому числі державних, з'явилось доволі дороге обладнання для проведення еластографії вузлів щитоподібної залози, що недоцільно в умовах скорочення фінансування системи охорони здоров'я.

Слід також зазначити, що в нашій країні рівень розвитку радіологічних методів дослідження значно відстає від світових темпів. Зараз у світі спостерігається ренесанс сцинтиграфії із застосуванням різних ізотопів, тропних до певних видів злоякісних новоутворень. Зокрема, це сцинтиграфія із використанням радіофармпрепаратів, високоспецифічних до соматостатинових рецепторів. Під час застосування такого дослідження добре виявляється медулярний рак щитоподібної залози та пухлини прищитовидних залоз. За допомогою сцинтиграфії з ізотопами до рецепторів соматостатину можна діагностувати злоякісні пухлини щитоподібної залози, які погано накопичують радіоактивний йод. На жаль, в Україні це дослідження майже не представлено. Водночас у передових клініках світу успішно застосовують комбінацію двох методів — сцинтиграфію та позитронно-емісійну томографію, що поєднуються в одне зображення. Це дає змогу чітко локалізувати пухлину з метастазами та визначити її розміщення відносно інших органів і структур. Застосування таких методик може бути ефективним у ранній діагностиці рецидиву раку щитоподібної залози.

Останнім часом деякі зміни сталися й у лабораторній діагностиці. Основним критерієм моніторингу раку щитоподібної залози є визначення вмісту тиреоглобуліну в крові, рівень якого рекомендовано досліджувати не рідше одного разу на рік. Через низьку чутливість наявних діагностиків визначення концентрації тиреоглобуліну необхідно було виконувати за умови стимулювання високим рівнем тиреотропного гормону. Це досягається або відміною тироксину на 3-4 тижні, або призначенням синтетичного тиреотропного гормону. Тривала відміна тироксину важко переноситься пацієнтами, а вартість синтетичного тиреотропного гормону є занадто високою (близько 1,5 тис. доларів США).



С.М. Черенько

На сьогодні з'явилось нове (четверте) покоління технології вимірювання тиреоглобуліну. Якщо раніше межа визначення становила 0,5, 0,3 та 0,2 нг/мл, то зараз цей показник наближається до 0,01 нг/мл. Завдяки цьому можна контролювати динаміку рівня тиреоглобуліну без відміни тироксину або введення рекомбінантного тиреотропіну. Це суттєво полегшує моніторинг хворих на диференційований рак щитоподібної залози.

Такі методики визначення тиреоглобуліну вже наявні в Україні, зокрема в нашому центрі. Визначення рівнів кальцитоніну та ракового ембріонального антигена залишаються основними методами діагностики та моніторингу медулярного раку щитоподібної залози, а рівень антитіл до рецепторів тиреотропного гормону — основою діагностики хвороби Грейвса (дифузного токсичного зобу).

Деякі зміни відбулися й у лікувальному процесі. Зокрема, вдосконалення хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози спрямоване на підвищення безпеки оперативного втручання та покращення його косметичних наслідків. Щодо безпеки оперативного втручання на щитоподібній залозі, перш за все, слід звернути увагу на профілактику пошкодження гортанних нервів. Раніше під час виконання оперативного втручання гортанні нерви ідентифікували за допомогою спеціального зонду, від якого сигнал при контакті з нервом передавався на звуковий пристрій. Зараз для нейромоніторингу застосовують апарати нового покоління. Вони сприймають сигнал від n. vagus через під'єднаний електрод, що передає з нерва електричний імпульс, який перетворюється на звуковий сигнал, і хірург постійно чує звук «здорового» гортанного нерва, котрий є гілкою блукаючого нерва. Якщо під час мобілізації щитоподібної залози звук обривається або змінює тональність, то це свідчить про перерозтягнення гортанного нерва та загрозу його uszkodження. У такому разі залозу необхідно відпустити. Це дасть змогу уникнути не тільки пересічення нерва, а і його uszkodження внаслідок натягу.

Для своєчасного виявлення та подальшої профілактики післяопераційного гіпаратиреозу існує можливість здійснювати експрес-аналіз із метою визначення рівня паратгормону в крові. Якщо рівень паратгормону перебуває в межах норми за умови достатнього рівня кальцію, можна зробити висновок, що в подальшому розвиток гіпокальціємії хворому не загрожує. У такому разі пацієнт уже наступного дня може бути виписаний зі стаціонара та отримувати подальше лікування в амбулаторних умовах. Найближчим часом ми плануємо започаткувати експрес-визначення рівня паратгормону і в нашому центрі. Це дасть змогу значно скоротити тривалість стаціонарного лікування та заощадити бюджетні кошти.

Ще одним напрямом нових технологій хірургічного лікування є покращення косметичних наслідків операції завдяки застосуванню ендоскопічних технік. Проте таке лікування є високоевартісним і недоступним для широкого кола пацієнтів. Сьогодні ми намагаємося покращити естетичні результати звичайного втручання за рахунок використання сучасних шовних матеріалів і техніки («косметичного шва»).

Останнім часом поступово змінюються підходи до лікування дифузного токсичного зобу. Зазвичай для лікування цієї патології застосовують антитиреоїдні препарати, радіоактивний йод або хірургічне лікування. Проте сьогодні зусилля науковців спрямовані на пошук методів впливу на першопричину захворювання — синтез антитиреоїдних антитіл В-лімфоцитами. Існують повідомлення про можливість лікування тиреотоксикозу за допомогою моноклональних антитіл до CD20 антигена, розташованого на поверхні В-лімфоцитів. Зазвичай цей препарат застосовують для лікування лімфом, але описано випадки його успішного використання у пацієнтів із хворобою Грейвса. Зараз триває розроблення подібних препаратів із більш селективною дією на В-лімфоцити.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, Запорожская медицинская академия последипломного образования

Молекулярное профилирование опухоли — шаг к персонализированному лечению рака

«Мы редко можем отказаться от своей любимой клинической гипотезы и продолжаем лечить больных так, как лечили их на протяжении многих десятков лет... Между тем, настало время для смены существующих парадигм».

Richard Schilsky, президент ASCO

«Для самых тяжелых болезней нужны самые сильные лекарства, точно применяемые...»

Гиппократ



А.А. Ковалев

Прогноз при лечении рака зависит от клинической стадии заболевания (TNM), биологии опухоли и проведенного лечения. Современные достижения клинической онкологии неоспоримы. И все же, несмотря на очевидные успехи в создании новых противоопухолевых препаратов, каждый день тысячи онкологических больных принимают лекарства, которые им не помогают. Для некоторых пациентов эмпирическое лечение будет полезным и безопасным. Однако для множества других больных терапия может оказаться и бесполезной, и токсичной.

К концу 90-х гг. XX ст. цитотоксическая химиотерапия достигла предела своих возможностей. Развитие молекулярной биологии и ориентация на персонализированную медицину привели к принципиально новому подходу в лечении больных с использованием молекулярных таргетных препаратов нового поколения. Блокада пролиферации раковой клетки была достигнута с помощью селективной ингибции ее основных сигнальных путей — лигандов, мембранных рецепторов, внутриклеточных белков.

Однако, несмотря на очевидные успехи нового подхода, в конце первого десятилетия постгеномной эры возникла настоятельная необходимость пересмотра и этой, новой, лечебной парадигмы, что было обусловлено большим количеством клинических неудач в связи с развитием приобретенной резистентности опухоли.

Мишени таргетной терапии и механизмы резистентности

Наиболее целостный взгляд на развитие и эволюцию рака был представлен в двух хрестоматийных статьях D. Hanahan and R. Weinberg (Cell, 2000, 2011). Исходя из характеристик, мишенями терапии должны быть не только раковые клетки с их нестабильным геномом, особым типом метаболизма, активным неоангиогенезом и приобретенной способностью уклоняться от сигналов роста, циркулировать в кровотоке и метастазировать. Мишенями терапии должны быть также опухолевое микроокружение, стволовые клетки рака, а также все компоненты метастатического каскада.

Очевидно, что реализовать такую программу в рамках лечебного протокола для конкретного пациента просто невозможно, даже при использовании комбинации нескольких таргетных препаратов. Одно лекарство, даже с уникальным молекулярным механизмом действия, не может быть эффективным для лечения генетически гетерогенной прогрессирующей опухоли, в которой появляются и закрепляются многочисленные механизмы резистентности.

Частные механизмы резистентности к различным таргетным препаратам хорошо изучены. К ним относятся активация альтернативных EGFR-путей, способствующих выживанию клетки в ответ на ее лекарственное повреждение, формирование онкогенного bypass и аутокринной петли, потеря внеклеточного домена мембранного рецептора (формирование усеченного рецептора — truncated), перепрограммирование киназы, аутофагия, эпителиально-мезенхимальный переход, эпигенетические механизмы и др.

Во время прогрессии и под влиянием терапии в опухоли появляются дополнительные онкогенные мутации, меняется ее молекулярный ландшафт и развивается нестабильность генома, что сегодня принято называть геномным хаосом (W. George, Jr. Sledge, 2011).

Не только раковые клетки характеризуются индивидуальностью и изменчивостью. Кроме эпителиальных клеток изменения происходят также в опухоль-ассоциированной строме. Стромальные клетки также подвержены молекулярной эволюции, хотя и являются генетически более стабильным компонентом солидной опухоли.

Микроокружение, состоящее из доброкачественных клеток стромы, клеток иммунной системы и клеток воспаления, также влияет на эволюцию злокачественного клона и формирование вторичной резистентности к терапии.

Гетерогенность как причина неэффективности противоопухолевой терапии

Основной причиной низкой эффективности эмпирической терапии является опухолевая гетерогенность.

В течение многих десятилетий гистологи классифицировали рак по морфологическим признакам, описывая различные типы раковых клеток и их взаимоотношение со стромой опухоли.

Методы молекулярного анализа, особенно быстро развивающиеся в постгеномной эре, показали истинные масштабы опухолевой неоднородности.

Индивидуальная (интертуморальная) гетерогенность

Микрочиповая технология анализа уровня экспрессии тысяч генов позволила вначале (2000 г.) классифицировать рак грудной железы (РГЖ) на люминальный А, люминальный В, HER/2 и базальный. Несколько позже уточнение молекулярной таксономии с акцентом на базальные раки выявило дополнительные подтипы. Среди них выделяют такие, как Claudin-low (характерна экспрессия генов, аналогичная стволовым клеткам молочной железы), подтипы мезенхимальных опухолей (гены, регулирующие эпителиально-мезенхимальный переход), подтипы апокринных опухолей с экспрессией андрогенных рецепторов и активацией соответствующего сигнального пути, подтипы с активностью генов, регулирующих иммунный ответ.

Дальнейшие молекулярные исследования РГЖ были связаны с реализацией проекта METABRIC (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium). Было установлено, что на геномный ландшафт опухоли могут влиять такие молекулярные события, как точечные мутации, инсерции, делеции, амплификации, дупликации, транслокации и инверсии. При этом оказалось, что соматическим мутациям могут подвергаться как гены, не связанные с канцерогенезом, так и гены, мутации которых при развитии рака встречаются часто (GATA3, TP53 и PIK3CA). Кроме повреждения генома при РГЖ были обнаружены различные эпигеномные нарушения (метилирование ДНК), повреждения на уровне транскрипции и микроРНК. В результате данных исследований только при люминальном А подтипе были классифицированы еще 10 различных молекулярных интегративных кластеров, влияющих на исход заболевания. Установлено также, что все четыре «основные» подклассы и новые «дополнительные» молекулярные подтипы РГЖ имеют разные профили чувствительности к противоопухолевым препаратам.

Молекулярно-генетические классификации, влияющие на особенности лечения, создаются для рака желудка, колоректальной карциномы, рака яичника и других локализаций.

Внутриопухолевая (интратуморальная) гетерогенность

Значительно большую фундаментальную проблему онкологии представляет внутриопухолевая гетерогенность. Сосуществование в опухоли нескольких субклонов с различными наборами молекулярных aberrаций и различной чувствительностью к лекарственным препаратам делает неэффективными стратегии подавления одной фракции клеток по отношению ко всей опухоли. Дополнительным неблагоприятным фактором является изменение биологии опухоли во время ее развития.

Внутриопухолевую гетерогенность принято разделять на пространственную (географическую) и временную (эволюционную).

Пространственная неоднородность предполагает присутствие молекулярно-генетических различий в отдельных регионах опухоли, генетические различия между первичной опухолью и ее метастазами, а также различия между метастазами разных анатомических локализаций.

В зависимости от уровня генетической гетерогенности наблюдаются моногенные (одинаковые генетические профили в различных географических районах) и полигенные опухоли (различные субклональные популяции клеток в различных отделах).

Принципиальные изменения в геноме во время развития опухоли происходят в трех временных точках: в момент перехода cancer in situ в инвазивный рак, во время медленной эволюции первичного инвазивного рака и во время метастатической прогрессии.

Есть много причин полагать, что рак ведет себя как открытая нестабильная экосистема, развитие которой зависит от давления окружающих факторов, таких как действие иммунной системы и гипоксии. На формирование эволюционной (временной) гетерогенности первичной опухоли активно влияет также проводимое противоопухолевое лечение.

В солидной опухоли всегда существует редкий субклон клеток критической важности, определяющий окончательный исход заболевания. Смерть пациента чаще всего наблюдается в результате воздействия на организм того клона клеток, который в момент первичного диагноза не был доминирующим и представлял не более 1% от всех клеток опухоли. Наличие таких клеток было доказано на примере злокачественной миеломы, рака предстательной железы и при опухолях других локализаций. Анализ серийных биопсий, выполненных многократно на протяжении всей истории заболевания (от момента первичной диагностики до смерти больного) показал, что выживший в результате терапии клон клеток не был доминирующим вначале и получил свое развитие после лекарственной элиминации других, «основных», быстро пролиферирующих клонов.

Выявление и ликвидация этого смертельного клона клеток, приводящего к гибели пациентов, является необходимой терапевтической стратегией.

Неоднородность опухоли на уровне клетки

Большинство современных исследований молекулярных aberrаций было проведено на клетках, представляющих основную популяцию опухоли. При этом выявлялись структурные изменения ДНК, происходящие на ранних стадиях развития опухоли и приводящие к вспышкам геномной эволюции (так называемые «большие мутационные часы»). Недостатком этих методик было то, что в процессе исследований не учитывалось наличие редких субклонов с уникальными генетическими мутациями, скрытых в общей массе основных клеток. Именно в этих клетках происходит постепенное накопление точечных мутаций, способствующих обширной субклональной генетической дивергенции («малые мутационные часы»).

В настоящее время этот недостаток (исследование опухоли на уровне одного, ведущего, злокачественного клона) пытаются преодолеть. Современные методы молекулярного профилирования позволяют это сделать. Установлено, что в опухоли имеются т.н. «мутации-драйверы» и «мутации-пассажиры». Мутации-драйверы придают селективное преимущество роста клеткам, несущим такие мутации. Мутации-пассажиры такого эффекта не имеют.

Обычно только мутации-водители были объектом исследований в качестве терапевтических мишеней. Однако в последнее время внимание исследователей привлекают и мутации-пассажиры, поскольку от них зависят такие эффекты, как индукция иммунного ответа и протеотоксический стресс. Мутации-пассажиры также могут быть объектом противоопухолевых стратегий.

Накопление многочисленных мутаций, являющееся характерным для опухолей с геномной и хромосомной нестабильностью, может завершиться мутационным кризисом. При превышении оптимального порога геномной нестабильности происходит нарушение жизнеспособности и снижение численности элементов всей системы.

Методы анализа опухолевой ткани

Методы молекулярного анализа опухолевой ткани чрезвычайно разнообразны и находятся далеко за пределами классической гистологии. Сегодня эти методы включают: метод микроматриц, саузерн-блоттинг, нозерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, гибридизацию *in situ*, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), обратнотранскриптазную ПЦР в режиме реального времени, иммуногистохимию, иммунофлуоресцентную микроскопию, мальди-масс-спектрометрию.

Анализ опухолевой клетки можно провести на уровне генома (флуоресцентная гибридизация *in situ*, спектральное кариотипирование, сравнительная геномная гибридизация), транскрипции (технология микроматриц: профилирование экспрессии генов и РНК), протеома (двумерный гелевый электрофорез, масс-спектрометрия, поверхностно-усиленная лазерная десорбционная ионизация в режиме TOF: технология матриц + масс-спектрометрия).

Молекулярная томография тканей опухоли позволяет осуществлять визуализацию пространственного распределения белков, пептидов, лекарственных соединений, метаболитов, а также молекулярных предиктивных биомаркеров.

Молекулярному анализу должны подвергаться ткани первичной солидной опухоли, ткани реализовавшихся гематогенных метастазов (быстро растущих и клинически значимых), а также циркулирующие опухолевые клетки и циркулирующая опухолевая ДНК (показатель наличия «дремлющих» метастазов). Биопсия опухоли и метастазов должна выполняться из различных географических участков одной и той же солидной опухоли. Считается, что более информативной (и безопасной) является *liquid*-биопсия.

От эмпирической к персонализированной терапии

Опухоль, являясь открытой нестабильной биологической системой, не только демонстрирует индивидуальную гетерогенность, но и изменяет свои молекулярные характеристики на протяжении всей эволюции, и особенно — во время метастатической прогрессии. Изменениям подвергаются как основные, так и недоминирующие клоны клеток солидной опухоли, а также клетки опухолевого микроокружения.

Для подавления пролиферации всех клеток опухоли используется стратегия комбинированной терапии. Впервые концепцию комбинированного (одновременного или последовательного) лечения более 30 лет назад предложили Goldie и Coldman. Концепция объединяла такие понятия, как рост опухоли, увеличение в ней частоты мутаций, появление устойчивых клонов клеток и развитие резистентности.

Сегодня стратегия современной терапии рака включает использование комбинаций цитостатиков, цитостатиков и таргетных препаратов и даже комбинации двух таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ и моноклональных антител). В основе этой стратегии лежит подавление опухоли с помощью лекарственных препаратов, воздействующих на пул основных, быстро пролиферирующих клеток. Жизненный цикл этих клеток определяется активностью мутаций-водителей. В целом же устойчивость системы объясняется множеством факторов, в том числе активностью мутаций-пассажиров, роль которых в терапевтических протоколах не учитывается.

Стратегия персонализированной терапии, являющаяся сегодня основной парадигмой противоопухолевого лечения, учитывает постоянно изменяющийся ландшафт всего «опухолевого поля»: гетерогенность клонов первичной солидной опухоли, гетерогенность циркулирующих опухолевых клеток, а также фенотипическую и метаболическую гетерогенность «спящих» раковых клеток в многочисленных метастатических нишах костного мозга и висцеральных органов.

Caris Molecular Intelligence Services

Идея выявления индивидуальных предиктивных онкомаркеров, которые могли бы предсказать результаты противоопухолевой терапии, возникла в 2008 г., когда профессор

Daniel D. Von Hoff создал уникальную лабораторию Caris Molecular Intelligence Services (США). Сегодня для молекулярного профилирования тканей опухоли в лаборатории используется комбинация методов — IHC, CISH, FISH, Next-Generation Sequencing, Sanger Sequencing, Pyro Sequencing, PCR (cobas®), Fragment Analysis.

За несколько лет молекулярная томография в этой лаборатории выполнена 65 тыс. пациентов при более чем 150 гистопатологических подтипах злокачественных опухолей. Комплексный подход, основанный на использовании не одного метода (например, только иммуногистохимического), а комбинации молекулярных методов, позволяет выявлять индивидуальные предиктивные онкомаркеры конкретного пациента и на основании этого анализа принимать решения о проведении персонализированной терапии.

Экспрессия одних белков (или амплификация генов) требует назначения соответствующих препаратов, экспрессия других белков — исключает назначение того или иного препарата. Так, экспрессия TOPO1 является предпочтительной для назначения иринотекана, экспрессия RRM1 — для назначения гемцитабина, экспрессия MGMT является основанием для назначения темозоломида или дакарбазина, экспрессия TOPO2A с одновременной амплификацией HER2 позволяет проводить терапию доксорубицином, липосомальным доксорубицином и эпирубицином.

Для назначения трастузумаба, помимо выявления экспрессии/амплификации HER/2, с целью прогнозирования

резистентности к препарату, необходимо исследовать PTEN (IHC) и PIK3CA (NGS).

С другой стороны, экспрессия TS требует избегать назначения флуороурацила, капецитабина, пеметрекседа; экспрессия SPARC (IHC), TLE3 (IHC), Pgr (IHC) требует избегать назначения доцетаксела, паклитаксела, наб-паклитаксела.

При такой комбинации онкомаркеров, как ER (IHC), HER2 (IHC), HER2 (CISH), PIK3CA (NGS), не следует назначать эверолимус и темсиролимус.

Комбинация современных методов молекулярной визуализации позволяет выявлять молекулярные предиктивные онкомаркеры для каждого известного цитостатика или таргетного препарата, применяющегося сегодня в клинической онкологии. Подобный подход, основанный сначала на проведении молекулярного профилирования тканей опухоли, выявлении в ней индивидуальных предиктивных онкомаркеров и только потом — выработке плана лечебной стратегии, получил доказательства в ряде клинических исследований. Одно из них — Bisgrove Study, в котором принимали участие TGen, Scottsdale Healthcare and Caris Dx.

Дизайн этого исследования был революционно новым. Учитывая тот факт, что каждая опухоль является индивидуальной, авторы дизайна исследования отказались от рандомизации больных на многочисленные группы, исходя из анатомической локализации опухоли или только

Продолжение на стр. 48.

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR
INTELLIGENCE®
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє
унікальний та найбільш комплексний
біомаркерний аналіз пухлин у світі*

» Клінічно значимі
біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше
120 тисяч наукових публікацій

» Мультитехнологічний
метод визначає 55 асоціацій
«лікарський засіб/ціль»

» Складені профілі
більше 70 000 пухлин



www.amaxa.ua
www.caris-amaxa.com
www.carislifesciences.com

Інформація для лікарів. Призначено для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
© 2015 Caris Life Sciences 2015. Всі права захищені. TN9237 2015.
* Von Hoff et al, J Clin Oncol (suppl; abstr 4013). www.carislifesciences.com

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

Амакса Фарма
04655, Україна, Київ, пр. Московський, 28-А
тел.: +380 44 580 10 10
caris@amaxa-pharma.com

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, Запорозька медична академія післядипломного образования

Молекулярне профілювання опухолі — шаг к персонифікованому ліченню рака

Продолжение. Начало на стр. 46.

одного иммуногистохимического признака. В данном исследовании не было групп сравнения — каждый пациент выступал в качестве собственного контроля.

Всего в исследовании принимали участие 66 больных из 9 онкологических центров США: 27% — РГЖ, 17% — КРР, 8% — РЯ, 48% — другие локализации. Все пациенты до включения в исследование получали терапию по поводу метастатического рака по общепринятым стандартам — всего от 2 до 6 линий. После последней прогрессии продолжали терапию, основанную на молекулярном профилировании.

Результаты исследования показали, что время до прогрессирования у больных РГЖ увеличилось на 44%, при КРР — на 36%, при РЯ — на 20%, при прочих локализациях — на 16%. Следует учесть, что у всех пациентов на момент включения в исследование развилась вторичная резистентность к лекарственной терапии, и общепринятых рекомендаций по их дальнейшему лечению не было. Таким образом, сделан вывод, что для агрессивных, редких опухолей, а также прогрессирующих опухолей с развившейся резистентностью, альтернативы молекулярному профилированию и персонификации лечения не существует.

Смена дизайна клинических исследований

Отдельно следует отметить, что парадигма персонифицированной терапии в онкологии активно меняет общепринятый дизайн клинических исследований. Все громче звучат голоса о том, что результаты клинических трайлов, основанные на рандомизации и стратификации пациентов на многочисленные популяции и когорты, следует пересмотреть с учетом индивидуальной интра- и интертуморальной гетерогенности. Как результат, дизайн современных клинических исследований становится все более персонифицированным.

Примером таких новейших современных дизайнов являются Master protocols, Basket trials, Adaptive trial design и, наконец, N-of-1 studies. Основная идея новых дизайнов следующая. Спонсорами исследования выступают одновременно несколько фармацевтических компаний, имеющих для терапии рака данной локализации препараты с различными мишенями и различным молекулярным механизмом действия. В исследование включаются больные после проведения возможно полного молекулярного профилирования опухоли. Участвуя в одном исследовании, пациент, в зависимости от наличия у него соответствующих белков-мишеней, может получать поочередно наиболее эффективные препараты. Во время терапии может проводиться индивидуальная адаптация препарата по дозе или использоваться cocktailmix из комбинации различных препаратов, необходимость в которых появилась во время лечения. Опухолевая прогрессия и токсичность не являются основанием для прекращения лечения, а только для смены вида терапии. На клиническое решение влияют результаты молекулярного профилирования опухоли, которое проводится сразу же после опухолевой прогрессии или очередного курса терапии. Таким образом, в процессе исследования пациент может получать совсем не тот препарат, который ему был первоначально назначен.

Наконец, уже существуют трайлы только для одного пациента — N-of-1 studies. Этот дизайн наиболее подходит парадигме персонифицированной терапии. Подобный подход позволит в ближайшем будущем создавать индивидуальные препараты для терапии рака.

Однако, уже и сегодня протоколы персонифицированной терапии, основанные на молекулярном профилировании опухоли, широко используются в клинической практике ведущих онкологических центров США, Европы, Японии, позволяя получать клинические результаты нового уровня. В числе подобных мировых центров — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Center for Personalized Genetic Medicine at Harvard, Institute for

Personalized Medicine at MD Anderson, Center for Personalized Health Care at the Ohio State University.

С января 2014 г. молекулярное профилирование тканей опухоли на основе платформы Caris Molecular Intelligence Services доступно в Украине. Это стало возможным благодаря компании Амакса Фарма (AmahaPharma), которая является официальным партнером компании Caris Life Sciences в области проведения молекулярного профилирования опухолевой ткани в странах Восточной Европы. С января 2014 года благодаря такому сотрудничеству молекулярное профилирование Molecular Intelligence в Украине уже прошли десятки пациентов с редкими опухолями, при которых отсутствуют стандарты терапии, а также онкологические больные с первичной и приобретенной химиорезистентностью. Получены первые результаты, которые существенно отличаются от результатов эмпирического подхода.

Возможность осуществления молекулярного профилирования в нашей стране позволила вплотную приблизиться к решению проблемы персонифицированного лечения рака.

Заключение

Опухолевая неоднородность имеет глубокие клинические последствия для онкологических пациентов. Для принятия правильных клинических решений необходимо иметь наиболее целостную картину биологии раковой клетки и ее микроокружения. Молекулярное профилирование тканей первичной опухоли, гематогенных метастазов, циркулирующих опухолевых клеток и клеток метастатической ниши позволяет сделать большой шаг к реализации программы персонифицированного лечения рака.

3

НОВОСТИ

Аденокарцинома червеобразного отростка: новые данные

Группа исследователей во главе с Elliot Asare проанализировала взаимосвязь гистологических особенностей аденокарциномы с эффективностью проведения системной химиотерапии в связи с тем, что аденокарцинома червеобразного отростка является гетерогенным заболеванием, характеризующимся муцинозностью, дифференцировкой и распространенностью процесса.

В октябре 2015 г. в журнале Cancer опубликованы результаты проведенного ретроспективного исследования, в рамках которого выполнен анализ 11 871 истории болезни, содержащихся в Национальной онкологической базе данных США (National Cancer Data Base, NCCDB). Этим пациентам в период с 1985 по 2006 гг. был диагностирован первичный рак червеобразного отростка (РЧО). Анализ показал, что более чем в половине случаев (50,3%) встречался муцинозный вариант РЧО, в 40,5% — немучинозный рак, в 2% — перстневидноклеточный рак.

Исследователи определили, что показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) больных с I-III ст. РЧО не зависел от гистологических особенностей аденокарциномы, в то время как при сравнении муцинозных и немучинозных опухолей выявили, что медиана ОВ у больных с IV ст., опухоль которых была высокодифференцированной, составила 6,4 и 2,3 года соответственно

($p < 0,0001$), у больных, опухоли которых были низкодифференцированными, она составила 1,5 года при муцинозном типе опухоли и 9,5 мес — при немучинозном ($p < 0,0001$).

По данным многофакторного анализа, проведение адьювантной химиотерапии больным с I-III ст. заболевания позволило увеличить ОВ в случае как муцинозного (95% ДИ; $p = 0,0002$), так и немучинозного рака (95% ДИ; $p = 0,002$). У пациентов с IV ст. заболевания системная химиотерапия увеличивала ОВ только при немучинозном типе опухоли (95% ДИ; $p < 0,0001$), тогда как при муцинозном типе ведущее значение имела степень дифференцировки опухоли. Так, например, в группе пациентов, получивших химиотерапию и имеющих муцинозный высокодифференцированный тип опухоли, медиана ОВ составила 6,4 года, а в группе больных с таким же типом опухоли, но не получивших химиотерапию, — 6,5 лет, что статистически не значимо. В то же время в группе пациентов с муцинозными низкодифференцированными опухолями медиана ОВ у пациентов, получивших или не получивших химиотерапию, составила 1,6 года и 1 год соответственно ($p = 0,0007$).

Первичный РЧО в настоящее время остается одним из самых редких злокачественных заболеваний в мире. Чаще всего он выявляется случайно во время аппендэктомии, выполняемой в связи с острым или хроническим аппендицитом. Аденокарцинома быстро инфильтрирует серозную оболочку, часто дает лимфогенные и имплантационные ме-

тастазы в органы малого таза и по своему течению и прогнозу относится к неблагоприятным формам опухолей, к которым применим комплексный подход.

Авторы исследования делают вывод, что пациентам с I-III ст. РЧО проведение адьювантной химиотерапии позволило значительно увеличить ОВ, независимо от гистологических особенностей аденокарциномы. Преимущество проведения химиотерапии у больных с IV ст. заболевания зависело от степени муцинозности и дифференцировки опухоли. Пациенты с высокодифференцированными муцинозными аденокарциномами червеобразного отростка не имели преимуществ при проведении им индукционной химиотерапии.

Источник: Cancer. 2015 Oct 27. doi: 10.1002

Предложен новый экспериментальный способ лечения опухолей головного мозга

В феврале 2015 г. в журнале Stem Cells были опубликованы результаты доклинических исследований, посвященных новому методу терапии опухолей мозга.

Группа исследователей из Гарвардского университета и Центральной больницы штата Массачусетс (г. Бостон, США) на протяжении многих лет занималась разработками в области клеточной терапии, направленной на лечение онкологических заболеваний.

В результате этих исследований с помощью генно-инженерных технологий были получены стволовые клетки, в которые ввели ген, кодирующий токсин (экзотоксин бактерий рода Pseudomonas). Эти стволовые клетки продуцируют цитотоксины, поражающие лишь клетки опухоли и не воздействующие на здоровые ткани.

Перспективность этого метода была показана в исследованиях с использованием экспериментальной модели мышей, пораженных глиобластомой. Генетически модифицированные стволовые клетки помещали в биосовместимый гель, в составе которого их вносили в область мозга, предварительно удалив хирургическим путем большую часть опухоли. Проведенный анализ тканей мозга животных показал, что оставшиеся злокачественные клетки погибли под воздействием токсина.

Таким образом, генетически модифицированные стволовые клетки, способные производить соединения, обладающие токсическим воздействием на опухоль, могут существенно изменить стратегию терапии глиобластомы, а возможно и других опухолей.

В настоящее время эффективность нового метода исследуется на экспериментальной модели в сравнении с традиционным лечением. Предполагается, что эта перспективная методика может быть испытана в клинических исследованиях уже в ближайшие годы.

Источник: Stem Cells, V. 33, p. 589-600, 2015.

Подготовила Снежана Галустова

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Эффективность повторного применения ингибитора EGFR при аденокарциноме легкого с метастазами в спинном мозге

Ученые из отделения рака легких (госпиталь Военной академии, Китай) сообщили об успешном опыте лечения эрлотинибом пациентки с распространенной аденокарциномой легкого и тяжелым метастатическим поражением спинного мозга. Статья, в которой приведены эти сведения, была опубликована в сентябре текущего года в журнале *OncoTargets and Therapy*.

Развитие аденокарциномы легкого может сопровождаться мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что обосновывает применение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). X. Li, H. Yang, J. Zhao и H. Gao сообщили о случае успешной терапии ингибитором EGFR (в пятой линии терапии, после предшествующего применения другого таргетного анти-EGFR препарата) у пациентки с аденокарциномой легкого и метастазами в спинном мозге. В пятой линии терапии пациентка повторно получала ингибитор EGFR (эрлотиниб в дозе 150 мг/день); после 4 мес лечения было отмечено исчезновение паравертебральной опухоли и достоверное уменьшение размера опухолевых очагов в обоих легких. **Авторы утверждают, что анти-EGFR терапия с применением ингибитора тирозинкиназы эрлотиниба может стать новой стратегией терапии распространенной аденокарциномы легкого с метастазами в спинном мозге.**

Клинический случай

Пациентка 39 лет обратилась с жалобами на снижение мышечной силы в правой верхней конечности. При проведении МРТ головного мозга были выявлены несколько очагов, указывающих на вероятность метастатического поражения. По результатам КТ грудной клетки выявлен рак правого легкого с метастазами в лимфатических узлах средостения, обоих легких, костях и головном мозге. С учетом результатов всех исследований пациентке был установлен диагноз — аденокарцинома легкого T4N2M1 IV стадии. Тест на мутацию EGFR не мог быть проведен из-за недостаточного количества биопсийного материала.

Пациентка отказалась от химиотерапии. Несмотря на неизвестный статус гена EGFR и учитывая наличие благоприятных прогностических факторов эффективности анти-EGFR терапии, таких как азиатский тип, наличие аденокарциномы, женский пол, отсутствие

курения, пациентке была назначена терапия гефитинибом (250 мг/день) с 1 марта 2011 г.

Был достигнут частичный ответ на лечение. Также начиная с 3 марта 2011 г. пациентке было проведено облучение головного мозга в дозе 40 Гр/20 фракций.

В период с 22 июня по 27 ноября 2012 г. пациентка получала вторую линию химиотерапии (6 курсов терапии цисплатином и пеметрекседом), после чего дополнительно — 2 курса терапии пеметрекседом. В результате была достигнута стабилизация заболевания; период до прогрессирования составил 8 мес. После прогрессирования пациентка получала комбинацию доцетаксела и карбоплатина (4 курса), которые привели к стабилизации заболевания на 3,5 мес. В четвертой линии терапии назначалась комбинация карбоплатина и гемцитабина (2 курса), на фоне которой продолжалось прогрессирование заболевания.

В конце сентября 2013 г. состоянии пациентки ухудшилось, развился частичный паралич нижних конечностей. При МРТ шейных позвонков выявлены метастазы в шейном отделе спинномозгового канала и компрессия спинного мозга.

Для пятой линии терапии был выбран эрлотиниб в дозе 150 мг/сут, который пациентка получала с октября 2013 г. **В результате был достигнут частичный объективный ответ: метастазы в спинномозговом канале исчезли, опухолевые очаги в обоих легких значительно уменьшились.** Уже после первой недели лечения эрлотинибом у пациентки заметно увеличились подвижность и сила верхних и нижних конечностей.

Поскольку пациентка отказалась от повторной пункционной биопсии, 28 февраля 2014 г. у нее был взят образец плазмы для анализа на предмет мутаций EGFR с использованием метода amplification refractory mutation system (ARMS). Результат был отрицательный. Согласно данным на 17 августа 2014 г., пациентка продолжила пероральную терапию эрлотинибом.

Комментарий

Представленный случай демонстрирует, что терапия ИТК может быть новым эффективным методом в лечении немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) с метастазами в спинном мозге.

Традиционное лечение метастазов в спинном мозге предполагает резекцию, которая может быть эффективной, однако ассоциирована с высоким риском рецидива. Химиотерапия плохо проникает в центральную нервную систему (ЦНС), что объясняет ее низкую эффективность у пациентов с метастазами в спинном мозге. Сегодня для лечения таких метастазов у больных с НМРЛ чаще всего применяется стереотаксическая лучевая терапия (стандартная доза 60 Гр).

В публикациях по этой теме указывается, что EGFR-ингибитор может быть хорошим вариантом для лечения метастазов в ЦНС у больных НМРЛ и мутацией EGFR. Хотя в представленном клиническом случае не были получены доказательства наличия такой мутации в метастазах, авторы выбрали повторное применение ингибитора EGFR. Основанием послужили эффективность применения анти-EGFR в первой линии терапии, а также непригодность хирургического лечения и лучевой терапии для лечения метастазов НМРЛ в спинном мозге, что согласуется с последними данными литературы.

Значимые преимущества применения ИТК при метастазах в ЦНС связаны со способностью этих препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. Сообщалось, что эрлотиниб достигает более высокой концентрации в спинномозговой жидкости по сравнению с гефитинибом.

Высокая концентрация и накопление эрлотиниба в зонах метастазирования могут объяснять положительный результат лечения в представленном случае.

ИТК рассматриваются как важный компонент терапии НМРЛ. Для выявления мутаций EGFR обычно используется прямое секвенирование, однако его недостаточная чувствительность способствовала разработке других методов (ПЦР в режиме реального времени; ARMS). Большинство пациентов с НМРЛ неоперабельны, поэтому сбор достаточного количества опухолевой ткани затруднен; в качестве альтернативы предлагается плазма. Несколько исследований выявили высокую степень корреляции между мутациями, обнаруженными в образцах сыворотки крови и биоптатах опухоли.

Ранее сообщалось, что пациенты могут получить пользу от повторной анти-EGFR терапии, если первый этап лечения эрлотинибом был эффективным. Также указывалось, что интервал ≥ 4 мес может улучшить результаты лечения. В представленном случае интервал между терапией гефитинибом и последующим эрлотинибом составил > 2 лет. Поскольку первая линия терапии ИТК была результативной, а эффективность повторного применения препаратов этой группы показана в предыдущих исследованиях, авторы сочли терапию эрлотинибом перспективной.

Таким образом, анти-EGFR терапия может стать новой стратегией лечения пациентов с метастазами в позвоночнике.

Источник: *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 2739–2743. Published online 2015 Sep 29.

Подготовила Катерина Котенко

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Всемирная организация здравоохранения официально признала мясо канцерогенным



В конце октября 2015 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) и онкологическое подразделение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) официально заявили о канцерогенности потребления красного мяса и обработанных мясных продуктов.

В рамках отдельной программы IARC (Monographs Programme), после тщательного изучения собранных к настоящему времени научных данных, рабочая группа в составе 22 экспертов из 10 стран мира классифицировала потребление красного мяса как «вероятно канцерогенное для человека» (группа 2A).

В своем заключении рабочая группа основывалась на ограниченных свидетельствах о том, что потребление красного мяса вызывает рак у человека, а также убедительных доказательствах, подтверждающих канцерогенный эффект мясных продуктов. Такие доказательства были получены для колоректального рака (КРР), однако в последнее время подобная связь обнаружена также в отношении рака поджелудочной железы и простаты.

Обработанное мясо сегодня классифицируется как канцерогенное для человека (группа 1) на основании весомых доказательств, подтверждающих, что его потребление вызывало рак толстой кишки.

Эксперты пришли к выводу, что каждые 50 грамм обработанного мяса, потребляемого человеком ежедневно, увеличивают риск КРР на 18%. Как отметил руководитель программы IARC доктор Kurt Straif, индивидуальный риск развития КРР из-за потребления обработанного мяса остается невысоким, но он существенно возрастает при увеличении потребления населением данного продукта. «В связи с большой численностью людей, которые потребляют обработанное мясо, глобальное влияние этого фактора на распространение онкологической заболеваемости имеет значение для мирового здравоохранения», — подчеркнул он.

Как известно, уровень потребления мяса в разных странах существенно отличается (от нескольких процентов до 100% населения). Рабочая группа IARC проанализировала результаты более 800 исследований, в рамках которых изучалась связь более десяти видов онкологических заболеваний с потреблением красного мяса или обработанных мясных продуктов во многих странах и среди групп населения с разнообразными диетами. Наиболее убедительные доказательства были получены в крупных проспективных когортных исследованиях, проведенных в течение последних 20 лет.

Как заявил директор IARC Christopher Wild, новые данные свидетельствуют в пользу рекомендаций общественного здравоохранения по ограничению потребления мяса. «В то же время красное мясо имеет пищевую ценность. Текущие результаты важны для правительств и международных регулирующих органов, которые призваны произвести тщательную оценку рисков и обеспечить наилучшие диетические рекомендации, в которых риск и преимущества потребления красного и обработанного мяса будут сбалансированы», — отметил он.

Резюме окончательных результатов исследования опубликовано в журнале *The Lancet Oncology*.

Для справки

К красному мясу относят все виды мышечной ткани млекопитающих: говядина, телятина, свинина, баранина, мясо лошадей и коз.

Под обработанным мясом эксперты IARC подразумевают мясо, подвергнутое солению, вялению, ферментации, копчению или другим процессам с целью повышения вкусовых качеств или улучшения сохранности.

Большинство обработанных мясных продуктов содержат свинину или говядину, но могут содержать и другие виды красного мяса, птицу, субпродукты или побочные продукты, такие как кровь.

Наиболее востребованными населением видами обработанного мяса являются сосиски, колбасы, ветчина, солонина, вяленое мясо, мясные консервы.

Источник: www.iarc.fr

Перевод с англ. Катерины Котенко



Опухоль, гены, геномы

В последние десятилетия онкологическая практика все более тесно переплетается с фундаментальными исследованиями, связанными с изучением генома. Примеров тому множество, и вот один из последних: Нобелевская премия 2015 г. по химии была вручена за исследования в области репарации ДНК, которые впоследствии послужили основой для создания противоопухолевых препаратов.

Престижную награду разделили британец шведского происхождения **Томас Линдаль**, американец хорватского происхождения **Пол Модрич** и американец турецкого происхождения **Азиз Санкар (Санджар)**. Лауреаты 2015 г. 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.

«Их работа дала фундаментальные знания о функциях живых клеток и, например, об их использовании при разработке новых методов лечения рака», — говорится в пресс-релизе Нобелевского комитета. Ученые на молекулярном уровне показали, как клетки восстанавливают поврежденную ДНК и сохраняют генетическую информацию.

Результаты исследований нынешних лауреатов давно стали классикой, ведь они были получены еще в 70-х гг. прошлого века. В тот период доминировало мнение, что ДНК является невероятно стабильной молекулой, устойчивой к любым воздействиям. Именно профессору Томасу Линдалю принадлежит открытие, что ДНК разлагается, причем такими темпами, что жизнь на Земле была бы невозможна без отлаженного механизма восстановления ДНК. Помимо нарушений, вызванных прямым воздействием канцерогенных веществ, свободных радикалов, ультрафиолетового облучения и других неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, дефекты ДНК возникают при ее копировании в процессе деления клеток, но самое главное — молекула ДНК нестабильна по своей природе. Ежедневно геном подвергается тысячам спонтанных изменений.

Выяснив, что ДНК с большой скоростью разрушается, профессор Т. Линдаль продолжил исследования и в 1979 г. открыл эксцизионную репарацию оснований. Выбрав две простые химические реакции — превращение цитозина в урацил (который встречается в РНК, но не в ДНК) и апуринизацию (отщепление от ДНК аденина или гуанина) — ученый показал, что эти процессы происходят как в изолированной ДНК, так и в живой клетке. Получив молекулу, в которой часть цитозина была заменена на урацил, он обнаружил и фермент, который удалял урацил в виде свободного основания — урацил-ДНК-гликозилазу. По пути эксцизионной репарации оснований происходит удаление и замена небольших поврежденных оснований и апуринизированных нуклеотидов, которые не вносят значительных искажений в структуру ДНК и поэтому не распознаются другими системами репарации. Клетка использует механизм эксцизионной репарации оснований и в других целях: например, та же урацил-ДНК-гликозилаза человека участвует в борьбе с вирусной инфекцией.

Большинство исследований, проведенных профессором Т. Линдалем, напрямую связаны с поиском способов лечения рака. Как известно, в опухолевых клетках некоторые пути репарации

заблокированы. Из-за этого их ДНК становится нестабильной, что способствует ее мутациям, а также развитию резистентности к химиотерапии. При этом опухолевые клетки в значительной степени зависят от еще работающей системы репарации: без нее ДНК окажется чрезвычайно поврежденной, что приведет к гибели клеток. Вещества-ингибиторы оставшихся путей, главным образом пути эксцизионной репарации оснований, сейчас рассматриваются как новые многообещающие препараты в онкологии. Подавление механизмов репарации поможет замедлить развитие онкологического заболевания и повысить эффективность воздействия других методов противоопухолевой терапии.

Профессор Азиз Санкар исследовал процесс репарации поврежденной ДНК, вызванной ультрафиолетовым облучением. Будучи аспирантом, он изучил систему ферментативной фотореактивации ДНК в клетках бактерий (*E. coli*), основным компонентом которой является ДНК-фотолиаза, которая разделяет пиримидиновые димеры, превращая их в нормальные пиримидиновые основания. Он впервые клонировал фотолиазу, то есть выделил кодирующий ее ген и произвел генно-инженерный белок. Эта работа стала переломной для исследования процесса фотореактивации, поскольку позволила производить белок в больших количествах и всесторонне его изучить.

Позднее А. Санкар изучил процесс, называемый темновой репарацией. До его исследований уже было известно, что повреждения ДНК, вызванные ультрафиолетовым облучением устраняются как при наличии, так и при отсутствии освещения; были даже идентифицированы три гена, ответственные за репарацию (*uvrA*, *uvrB* и *uvrC*). Однако сам процесс оставался неизученным: основная проблема заключалась в том, что белки, ответственные за темновую репарацию, присутствуют в клетках в микроскопических количествах. Специально для их изучения А. Санкар изобрел фантастический метод, которым впоследствии пользовались десятки лабораторий для идентификации самых разных белков. Ученый создал бактериальные «макси-клетки», синтезирующие избыток нужного продукта при минимальном загрязнении другими клеточными белками. В итоге были идентифицированы белковые продукты генов *uvrA*, *uvrB* и *uvrC*, образующие комплекс, который назвали эксцинуклеазой — он способен вырезать фрагмент ДНК вокруг тиминового димера. Благодаря этому весь механизм получил название эксцизионной репарации нуклеотидов. Дальнейшие исследования позволили установить, что после вырезания фрагмента, содержащего повреждение, ДНК-полимераза синтезирует нормальный участок цепи ДНК, и процесс репарации завершается ферментом ДНК-лигазой, которая восстанавливает целостность молекулы.

Репарация повреждений, вызванных ультрафиолетовым излучением, у человека опирается исключительно на эксцизионную репарацию нуклеотидов.

О лауреатах



Томас Роберт Линдаль (Tomas Robert Lindahl) родился 28 января 1938 года в г. Стокгольме (Швеция). В 1964–1967 гг. учился в аспирантуре в Принстонском университете (США). В 1967 г. получил звание профессора, а в 1970 г. — доктора медицины Королевского Каролинского института (Швеция). С 1978 по 1982 гг. работал в Гетеборгском университете (Швеция) на должности профессора медицинской и физиологической химии. Основные усилия профессор Т. Линдаль посвятил изучению генетических предпосылок развития онкологических заболеваний и репарации ДНК: в течение 19 лет (1986–2005) он возглавлял исследовательский центр Cancer Research UK's Clare Hall Laboratories (Великобритания), почетным директором которого остается и сегодня. Кроме того, профессор Т. Линдаль является почетным главой исследовательской группы при Институте им. Фрэнсиса Крика (Великобритания).

Помимо собственных открытий, Т. Линдаль внес существенный вклад в науку, воспитав множество учеников: именно в его лаборатории обучалось большинство современных лидеров в области изучения репарации ДНК. В июне 2015 года в г. Осло (Норвегия) в честь профессора Т. Линдаля была организована конференция (The Tomas Lindahl Conference on DNA repair), на которую съехались со всего мира многие его ученики.

После присуждения Нобелевской премии журналисты поинтересовались у профессора Т. Линдаля, считает ли он возможным совершенствовать механизмы репарации ДНК до уровня, который позволит людям жить вечно. Ученый ответил, что вообще не верит в бессмертие. Однако он убежден, что в будущем можно будет трансформировать рак в хроническое заболевание, не представляющее прямой опасности для жизни.



Азиз Санкар (Aziz Sanjar) родился 8 сентября 1946 года в г. Савуре провинции Мардин на юго-востоке Турции (на границе с Сирией), он был седьмым из восьмерых детей в семье. Оба его родителя были безграмотны, но все дети получили хорошее образование. Азиз Санкар — курд по происхождению, в настоящее время гражданин США и Турции. В 1969 г. окончил медицинский факультет Стамбульского университета, после чего некоторое время работал сельским врачом. В 1973 г. переехал в США, прошел магистратуру и аспирантуру по молекулярной биологии в Университете Техаса в г. Далласе. В 1977–1982 гг. учился в постдокторантуре в Йельском университете. Является профессором Техасского университета (США). С 1988 г. — профессор биохимии и биофизики Медицинской школы при Университете Северной Каролины в Чапел-Хилл (США). Азиз Санкар — первый в истории турецкий ученый, который удостоился Нобелевской премии.



Пол Модрич (Paul Modrich) родился 13 июня 1946 года в г. Ратоне (штат Нью-Мексико, США). Ученый имеет балканское происхождение: его дед по отцовской линии и бабушка (черногорского происхождения) иммигрировали в США из Хорватии. В 1973 г. П. Модричу было присвоено звание профессора Стэнфордского университета, в 1976 г. — профессора биохимии Медицинской школы университета Дьюка (США). С 1995 г. профессор П. Модрич занимается исследованиями на базе Медицинского института Говарда Хьюза (США).

Узнав о присуждении Нобелевской премии по телефону, профессор П. Модрич заявил, что он «ошеломлен» и самую большую радость испытывает от осознания, что разделил награду с двумя другими учеными, которых считает своими друзьями. Действительно, ученого связывает многолетняя тесная дружба с Азизом Санкаром, хотя Нобелевская премия присуждена им за несвязанные между собой исследования, объединяет которые только одно — репарация ДНК.

В человеческом организме фотолиаза отсутствует — из всех млекопитающих ее сохранили только сумчатые, у остальных сохранились гомологи фотолиазы — криптохромы, отвечающие за циркадные ритмы (которые также открыл А. Санкар).

Эксцизионная репарация нуклеотидов устраняет самые разнообразные повреждения. И все же, на ее долю приходится около 10% всех повреждений, возникающих в ДНК человека.

Дефект в системе эксцизионной репарации нуклеотидов вызывает тяжелейшее наследственное заболевание — пигментную ксеродерму, при которой пребывание на солнце приводит к ожогам, а со временем — к развитию рака кожи. Для лиц, страдающих пигментной ксеродермой, также характерно такое редкое

онкологическое заболевание, как рак кончика языка.

Профессор Пол Модрич изучил механизм мисматч-репарации — системы, которая исправляет ошибки ДНК-полимераза, приводящие к включению в спираль ДНК ошибочных нуклеотидов в процессе ее синтеза. До начала его исследований было известно, что различие материнской и дочерней цепей ДНК основано на метилировании, также были известны гены, ответственные за репарацию. Пол Модрич придумал элегантную систему, основанную на образовании дуплексов между цепочками ДНК бактериофагов, отличающихся одним нуклеотидом. Этот метод позволил ему проследить в деталях, что происходит с неправильно спаренными нуклеотидами, а также исследовать действие изолированных белков системы

репарации. В лаборатории П. Модрича были открыты основные принципы мисматч-репарации, а также было выявлено, что система мисматч-репарации у человека похожа на бактериальную, за исключением принципа определения репаративным ферментом материнской и

дочерней цепи. Механизм мисматч-репарации уменьшает частоту ошибок в ДНК примерно в тысячу раз. Мутации в генах, ответственных за мисматч-репарацию, приводят к развитию наследственного рака кишечника и служат самой распространенной причиной этого заболевания.

«Давным-давно я нарисовал молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты — и что же? На днях четверым ученым дали Нобелевскую премию за то, что они ухитрились описать эту самую молекулу!», — утверждал Сальвадор Дали в далеком 1962 г., подразумевая американских биологов Френсиса Крика, Джеймса Уотсона и Мориса Уилкинса, а также «слегка» ошибившись в количестве лауреатов. Но кто бы ни стоял за этим открытием, очевидно одно — выявление пространственной структуры ДНК совершило революцию в мире науки, приведя к множеству новых открытий. Без результатов изучения ДНК невозможно представить современную онкологию. Как было сказано в Нобелевской речи более 50 лет назад, определение структуры ДНК «открывает самые неожиданные возможности для разгадки механизма контроля и переноса генетической информации». Сегодня мы видим этому подтверждение: начиная с 1962 г., наибольшее количество Нобелевских премий в области физиологии и

медицины получают ученые за исследование, так или иначе связанные с изучением ДНК. Кроме того, один из лауреатов Нобелевской премии по химии Фредерик Сангер (Frederick Sanger) был удостоен награды дважды: в 1958 г. он получил ее за расшифровку структуры белка, а в 1980 г. разделил награду с Полом Бергом (Paul Berg) и Уолтером Гилбертом (Walter Gilbert) за фундаментальные исследования, связанные с изучением нуклеиновых кислот. В частности именно Ф. Сангер внес существенный вклад в установление первичной структуры РНК и ДНК. Предложенный им метод основан на ферментативном синтезе радиоактивной комплементарной последовательности с использованием в качестве матрицы изучаемого фрагмента однонитчатой ДНК.

Сегодня ДНК является центральной темой научных исследований в биофизике, биохимии и молекулярной биологии. Эта удивительная молекула скрывает в себе еще много секретов, которые нам предстоит узнать.

К сведению

Начиная с 1901 г. было вручено 172 Нобелевских премии по химии, из них 63 раза — только одному лауреату. Существенная доля премий в области химии присуждается биохимикам, в том числе изучавшим ДНК.

Интересно, что Нобелевская медаль по химии и физике выглядит одинаково. Как указано в официальном описании медали, она содержит изображение Природы в виде богини Исида, возникающей из облаков, держа в руках рог изобилия. Гений Науки, преклонив перед ней колени, сбрасывает покрывало с ее «холодного и строгого лица».



Источник: www.nobelprize.org

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Открытия нобелевских лауреатов 2015 года: роль в онкологии

Открытия лауреатов Нобелевской премии 2015 года по химии Томаса Линдала, Азиза Санкара и Пола Модрича, посвященные исследованию механизмов репарации молекул ДНК, и ряд связанных с ним научных работ были использованы при разработке инновационных методов лечения онкологических заболеваний.

Препарат олапариб компании «АстраЗенека» был упомянут в официальном сообщении оргкомитета Нобелевской премии как один из примеров терапевтического подхода, направленного на ингибирование системы репарации ДНК в опухолевых клетках. Препарат воздействует на уязвимые этапы восстановления ДНК, вызывая гибель преимущественно опухолевых клеток.

Ирина Панарина, генеральный директор «АстраЗенека Украина»: «Мы очень рады тому, что ученым, совершившим открытие, заложившее основу для разработки препарата олапариб, была присвоена одна из наиболее престижных премий мира. За свою долгую историю компания «АстраЗенека» неоднократно сотрудничала с учеными, получившими впоследствии Нобелевскую премию. Это — дополнительное подтверждение тому, что компания сосредоточена на инновационных разработках и поиске самых современных методов лечения во благо пациентов. Сейчас мы работаем над тем, чтобы вслед за регистрацией в США и Европе олапариб стал доступен для украинских пациентов».

Нобелевский комитет отметил серьезный вклад лауреатов 2015 года в изучение механизмов репарации ДНК, заключающихся в способности поиска и исправления многочисленных повреждений, которые возникают в процессе жизнедеятельности клетки или в результате физических или химических воздействий. В начале 1970-х годов считалось, что ДНК является чрезвычайно стабильной молекулой, однако Томас Линдал продемонстрировал ее подверженность повреждениям. В свою очередь Азиз Санкар и Пол Модрич обнаружили механизмы, которые используются для восстановления ДНК.

Понимание того, как устроена репарация поврежденных цепочек в молекуле ДНК, оказало существенное влияние на изучение новых подходов к терапии онкологических заболеваний, в частности рака яичников с мутацией гена BRCA. Это заболевание занимает 7 место в мире среди всех видов злокачественных новообразований, диагностированных у женщин. Смертность от рака яичников стоит на 8 месте среди причин онкологической смертности женщин.

Частота мутации гена BRCA среди больных раком яичников превышает 15%. Эта мутация представляет собой наиболее частую причину нарушения механизма восстановления ДНК. Ученые пришли к выводу, что в опухолевых клетках с мутацией гена BRCA ряд механизмов восстановления ДНК выключен. Применение PARP-ингибиторов в терапии BRCA-ассоциированного рака яичников, в частности препарата олапариб, позволяет усилить нарушения процессов репарации и приводит к гибели опухолевой клетки.

Пресс-релиз подготовлен медицинским отделом «ООО АстраЗенека Украина» 937916,011 UA122015

Природа опухолей: новые воззрения

Оригинальную версию происхождения опухолей предложили астробиологи: профессор Пол Дэвис (Paul Davies) совместно с коллегой Чарльзом Лайнвеве-ром (Charles Lineweaver). Первая публикация на эту тему появилась еще в 2011 г. [1]. Дальнейшие исследования позволили авторам найти некоторые подтверждения своей необычной гипотезы. Сегодня она является последней из предложенных наукой теорий канцерогенеза, активно обсуждается и критикуется. Следует отметить, что исследовательские интересы П. Дэвиса и Ч. Лайнвевера преимущественно сосредоточены в области космологии, квантовой теории поля и астробиологии. Это междисциплинарное исследование стало результатом инициативы Национального института здравоохранения (NIH) по созданию физических научно-онкологических центров, призванных разрушить интеллектуальные барьеры между научными дисциплинами.

Новая теория бросает вызов представлению о том, что рак развивается в каждом организме de novo как результат серии случайных мутаций. Она опирается на факт, что канцерогенез фактически является организованным и систематизированным ответом на тот или иной фактор: хотя рак может быть спровоцирован разнообразными событиями, впоследствии он развивается более или менее предсказуемо.

Профессор П. Дэвис и его коллега предположили, что опухолевые клетки возникают не в результате мутаций, а вследствие перехода клетки в более примитивное состояние за счет восстановления активности «спящих» генов, некогда обеспечивавших жизнедеятельность одноклеточных организмов. Эукариотические клетки при переходе от колониального способа жизни к многоклеточным организмам сформировали так называемые гены клеточного сотрудничества, которые и обусловили развитие многоклеточных организмов

миллионы лет назад; нарушения в работе этих генов могут провоцировать развитие рака. Согласно новой теории, рак по своей сути — атавистическое состояние клеток. Оно возникает при генетических или эпигенетических нарушениях, когда восстанавливается доминирование предшествующего слоя древних генов, некогда контролировавших свободно связанные колонии частично дифференцированных клеток, по многим параметрам напоминавших опухолевые. Генетическая программа, приводящая к развитию рака, также задействована на ранних стадиях эмбриогенеза — связь эмбриональных генов и развития опухолей сегодня доказана.

Сравнительный геномный и филогенетический анализ клеток простейших (Metazoa), заднежгутиковых (Opisthokonta) и многоклеточных эукариот должны помочь определить соответствующие гены и последовательность, в которой они развивались. В настоящее время проводятся исследования в этом направлении.

По мнению авторов, предложенная ими теория соответствует современному пониманию рака и объясняет тот парадоксальный факт, что клетки разных опухолей приобретают общие способности.

Таким образом, законы, по которым происходит развитие злокачественного новообразования, существенно отличаются от законов дарвиновской эволюции. Однако возникшие опухолевые клетки попадают под действие классических эволюционных законов. Многие ученые говорят о том, что природу опухолей следует рассматривать с позиций теории эволюции и с их учетом осуществлять поиск методов лечения.

Над этим вопросом работают эволюционные биологи из разных стран. Они указывают, что эволюция многоклеточных организмов, особенно обладающих большой продолжительностью жизни, диктовала необходимость приобретения механизмов подавления

опухолевого роста, которые действуют на уровне отдельных клеток, тканей, органов и их систем. Развитие опухоли также проходит ускоренный эволюционный путь с приобретением мутаций, которые позволяют злокачественным клеткам адаптироваться и успешно развиваться от первоначальной крошечной опухоли до метастатического заболевания. На поздних стадиях развития опухоли накопление мутаций происходит лавинообразно — это явление получило название «геномный хаос».

Процессы мутации и естественного отбора являются неотъемлемой частью эволюции раковых клеток на каждом шагу многоступенчатого процесса канцерогенеза. Так опухоль приобретает адаптивные мутации, осуществляет отбор клонов, наиболее подходящих для выживания в конкретных условиях, например, во время химиотерапии. Ученые предполагают, что рассмотрение опухолей с эволюционной и экологической точек зрения позволит создавать более рациональные терапевтические подходы, которые управляют путями эволюции опухоли с пользой для пациента [2].

В 2014 г. профессор Томас Бош (Thomas Bosch) из Кильского университета им. Кристиана Альбрехта (Германия) опубликовал результаты исследований, проведенных под его руководством. Немецкие ученые изучали стволовые клетки и регулирование роста тканей у примитивных многоклеточных. Специалисты выявили у них онкогены, а также описали случаи развития злокачественных опухолей у гидр (Hydra) [3]. Гидры являются одними из древнейших многоклеточных организмов, которые возникли около 550 млн лет назад. Впервые злокачественные опухоли были обнаружены у столь примитивных существ. Ученые установили, что опухоли развиваются только у полипов женского рода и по своим свойствам больше всего напоминают карциному яичников у женщин. Стволовые клетки



Пол Дэвис

гидры, настроенные на половую дифференциацию, накапливаются в избытке и не ликвидируются с помощью апоптоза. Как известно, нарушение механизма апоптоза является одной из основных причин развития опухолей и при онкологических заболеваниях человека. Исследователи также подтвердили инвазивные свойства опухолевых клеток: при пересадке в здоровый организм полипа у последнего начинает развиваться опухоль. Открытие немецких ученых придает эмпирический вес теории происхождения рака, предложенной профессором П. Дэвисом.

Таким образом, в последние годы наблюдается существенная активизация междисциплинарных исследований в области изучения природы канцерогенеза и способов преодоления онкологических заболеваний. Онкологическая наука становится все более объемной, вовлекая в исследования специалистов из разных областей науки.

Источники:

1. P. Davies, C. Lineweaver. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors// Physical Biology, V.8, 2011
2. M. Casas-Selves, J. DeGregori. How cancer shapes evolution, and how evolution shapes cancer// Evolution (NY), 2011.
3. T. Domazet-Lošo, A. Klimovich, B. Anokhin, F. Anton-Erxleben, M. J. Hamm, C. Lange & T. Bosch. Naturally occurring tumours in the basal metazoan Hydra // Nature Communications, 2014.

Подготовила Катерина Котенко



A.K. Loknath Kumar, M. Teeka Satyan, J. Holzbeierlein, M. Mirza и др., США

Лейкемоидная реакция и аутокринный рост рака мочевого пузыря, индуцированный паранеопластической продукцией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, — потенциальный неопластический маркер

Паранеопластическая лейкемоидная реакция — одна из разновидностей паранеопластического синдрома, которая проявляется увеличением количества лейкоцитов в крови преимущественно за счет нейтрофилов. Согласно отдельным сообщениям гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), секретируемый негемопозитическими злокачественными клетками, может индуцировать возникновение лейкемоидной реакции путем чрезмерной стимуляции продукции лейкоцитов [1-3]. Уротелиальная карцинома мочевого пузыря редко ассоциируется с лейкемоидной реакцией. В частности, за последние 30 лет было зарегистрировано всего 30 подобных случаев. В некоторых из этих наблюдений исследователи пытались изучить роль Г-КСФ [1, 3-7]. Согласно полученным ранее данным опухоли мочевого пузыря в 9,2% случаев ассоциируются с высоким уровнем Г-КСФ [8]. Кроме того, была продемонстрирована способность клеток рака мочевого пузыря экспрессировать Г-КСФ и функциональные рецепторы к Г-КСФ (Г-КСФР) [9]. Исследования *in vitro* показали, что Г-КСФ/Г-КСФР обладают высокой аффинностью, и этот биологический механизм повышает темпы пролиферации в клетках рака мочевого пузыря [1, 9-11]. Указанный аутокринный механизм роста может быть связан с агрессивным ростом опухоли и неблагоприятными клиническими исходами заболевания [1, 12].

Клинический случай

39-летней некурящей представительнице европеоидной расы с гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, диабетической ретинопатией и нейропатией был поставлен диагноз мышечно-инвазивной низкодифференцированной уротелиальной карциномы с плоскоклеточной и железистой дифференцировкой, а также очагами некроза, обнаруженными в результате исследования образца опухоли, полученного в ходе трансуретральной резекции новообразования мочевого пузыря, выполненной за 4 мес до поступления пациентки в нашу клинику. За три недели до поступления в клинику у больной отмечалась макрогематурия, ежедневное повышение температуры тела до субфебрильного уровня, ночная потливость и увеличение массы тела на 32 кг. Согласно результатам физического обследования температура тела больной достигала 39°C, частота пульса — 110 уд/мин, частота дыхания — 20 в минуту, а артериальное давление — 150/83 мм рт. ст. Среди полученных результатов обследования заслуживали внимания только данные, указывающие на прогрессирование анасарки. В процессе лабораторных исследований было выявлено увеличение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН; пиковая концентрация лейкоцитов 57,8 тыс./мкл, АЧН 43,24 тыс./мкл), показателя щелочной фосфатазы лейкоцитов (до 295), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) >140 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 29,5 мг/дл и титра антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) до 320. Суточная потеря белка с мочой (14,65 г/сут) и концентрация креатинина в сыворотке крови (3,27 мг/дл) свидетельствовали о наличии у больной нефротического синдрома (табл. 1 и рис. 1).

При поступлении в клинику в культуре мочи пациентки был обнаружен *Aegococcus urogenitalis* (>100 тыс.), в связи с чем она получила курс лечения цефтриаксоном. Несмотря на отсутствие возбудителя в образцах крови и мочи, при повторном обследовании у больной сохранялся повышенный уровень лейкоцитов в крови. Результаты исследования ревматического фактора, антител к двухцепочечной ДНК, антинуклеарных антител (анти-SS-A, анти-SS-B), антител к базальной мембране клубочков, миелопероксидазе, протеиназе 3, АНЦА, перинуклеарных АНЦА, а также диагностической панели для выявления гепатитов и ВИЧ-инфекции были отрицательными. Показатели электрофореза сывороточных белков, содержание креатининфосфокиназы, иммуноглобулина (согласно количественному анализу), уровни комплемента и результаты рентгенографии грудной клетки также были в пределах нормы. Таким образом, симптомы и признаки заболевания в сочетании с лабораторными находками исключали возможность наличия у больной патологии инфекционной, аутоиммунной и ревматической этиологии. В свою очередь сканирование

костей и позитронно-эмиссионная томография свидетельствовали об отсутствии у пациентки метастазов (рис. 2), тогда как компьютерная томография (КТ) выявила большое узловое образование в мочевом пузыре (рис. 3). Лихорадка и ночная потливость были связаны со злокачественным характером



Рис. 1. Графическое представление динамики количества лейкоцитов в крови до и после цистэктомии (указано стрелкой)

Ось абсцисс отражает время наблюдения, а ось ординат — количество лейкоцитов (тыс./мкл) в крови пациентки. Зелеными и синими линиями показан нормальный диапазон содержания лейкоцитов в крови. Розовая линия отражает динамику содержания лейкоцитов в крови больной в ходе наблюдения.

новообразования, а увеличение массы тела/анасарка — с наличием у больной нефротического синдрома.

После стабилизации состояния пациентка подверглась радикальной цистэктомии с формированием илеального кондукта для деривации мочи, двусторонней тазовой лимфодиссекции, гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией. Сразу после удаления опухоли мочевого пузыря симптомы заболевания и лабораторные показатели значительно улучшились. В частности, лихорадка и ночная потливость были полностью устранены. Количество лейкоцитов составило 6,8 тыс./мкл, АЧН — 5,05 тыс./мкл, СОЭ — 45 мм/ч, СРБ — 6,89 мг/дл, АНЦА <80, суточная экскреция белка с мочой снизилась до 5,25 г, концентрация креатинина в сыворотке — до 1,30 мг/дл (табл.).

Гистологическое исследование выявило низкодифференцированный переходо-клеточный рак с инвазией в стенку мочевого пузыря и миометрий нижнего сегмента матки в сочетании с сосудистой инвазией без метастазов, соответствующий стадии pT4a, N0, M0 (рис. 4). Кроме того, с целью дальнейшей оценки нефротического синдрома больной была выполнена биопсия почек под ультразвуковым контролем.

Размеры почек соответствовали нормальным показателям, а анализ биоптата показал наличие диабетической нефропатии с обширным узловым гломерулярным склерозом, умеренным интерстициальным фиброзом и легким фокальным хроническим воспалением, а также легкой тубулярной атрофией и тяжелым гиалинозом артериол. На фоне проведения гемодиализа уровень креатинина в сыворотке крови пациентки снизился до 1,30 мг/дл с разрешением анасарки.

Пациентка отказалась от адьювантной химиотерапии и вернулась через 3 мес после проведения цистэктомии с повышенным уровнем лейкоцитов (пиковая концентрация 45,3 тыс./мкл) и сывороточным креатинином 1,90. КТ-сканирование показало наличие множественных образований в области малого таза с сопутствующей брюшной лимфаденопатией и большим образованием в зоне, граничащей с сигмовидной кишкой, которое вызывало кишечную непроходимость. Уровень Г-КСФ в сыворотке крови больной составил 406,6 пг/мл, что подтвердило наличие паранеопластической лейкемоидной реакции.

Обсуждение

Этот редкий случай уротелиальной карциномы мочевого пузыря отличался несколькими особенностями: молодым возрастом пациентки при поступлении, наличием лейкемоидной реакции, повышенной концентрации Г-КСФ (в десять раз больше нормальных значений), протеинурии нефротического уровня и очень быстрым прогрессированием заболевания (период от дебюта лейкемоидной реакции до смерти пациентки составил 6 мес). В данном случае уротелиальная карцинома имела плоскоклеточную дифференцировку, которая сопровождалась повышением уровня Г-КСФ [4-6]. Вероятно, механизм развития лейкемоидной реакции и быстрого метастазирования опухоли был связан со стимуляцией опухоли не только паранеопластической продукцией Г-КСФ, но и экспрессии Г-КСФР, что могло приводить к стимуляции костного мозга, проявлявшейся интенсификацией процесса миелопоэза и формированием лейкемоидной реакции. Стимуляция роста опухоли может быть связана с экспрессией Г-КСФР в опухолевых

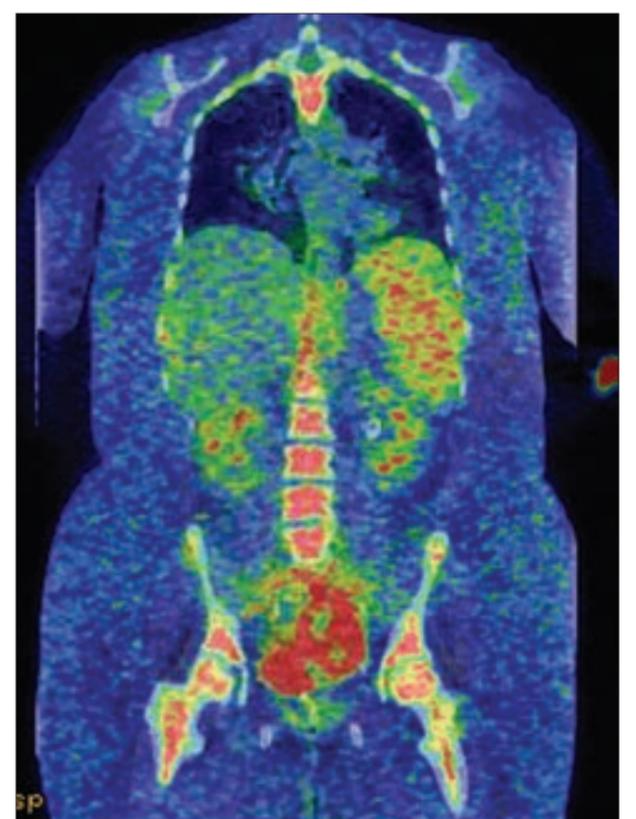


Рис. 2. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, демонстрирующие метаболическую активность только в мочевом пузыре до проведения цистэктомии

Признаки, указывающие на наличие регионарных или отдаленных метастазов, отсутствуют.

Показатели	До цистэктомии	После цистэктомии
Общее количество лейкоцитов (тыс./мкл)	Пиковая концентрация 57,8	Пиковая концентрация 6,8
АЧН (тыс./мкл)	Пиковая концентрация 43,24	Пиковая концентрация 5,05
Щелочная фосфатаза лейкоцитов	295	—
СОЭ (мм/ч)	>140	45
СРБ (мг/дл)	29,5	6,89
АНЦА	320	<80
Суточная потеря белка с мочой (г)	14,65	5,25
Креатинин сыворотки (мг/дл)	3,27	1,30

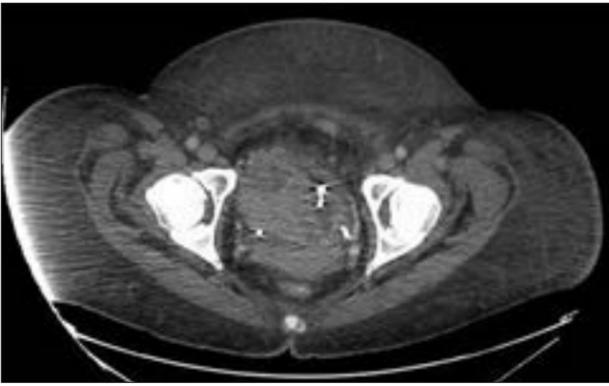


Рис. 3. Результаты КТ-сканирования области малого таза, свидетельствующие о наличии большого узлового образования в мочевом пузыре с очагами различной рентгенплотности, в период до проведения цистэктомии

Накопление рентгенконтрастного вещества было более обширным в зоне правой стенки мочевого пузыря, а также отмечалось вдоль левой стенки и дна мочевого пузыря.

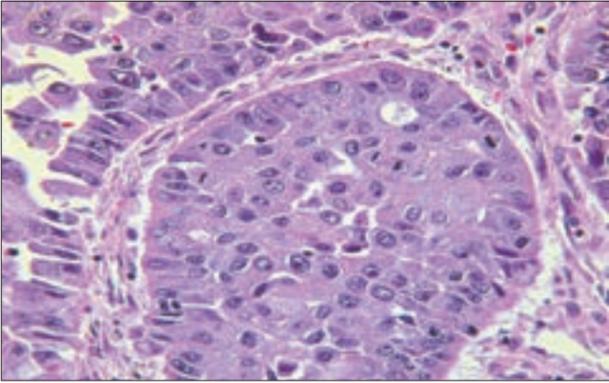


Рис. 4. Результаты гистологического исследования образца ткани, полученного в ходе цистэктомии, свидетельствующие в пользу низкодифференцированного переходного-клеточного рака (окраска среза гематоксилином и эозином, исходное увеличение $\times 220$)

клетках, создающей положительный цикл обратной связи. Данный механизм был продемонстрирован в исследованиях *in vitro* [1, 9, 11], а также подтверждался тем фактом, что необычные особенности заболевания у нашей пациентки нормализовались после удаления опухоли (табл. 1 и рис. 1). Схожая нормализация лейкоцитоза и уровня Г-КСФ отмечалась ранее после хирургического лечения рака мочевого пузыря [5, 13]. Спустя 3 мес на фоне рецидива опухоли в крови больной вновь было зарегистрировано повышение концентрации лейкоцитов и Г-КСФ. Таким образом, Г-КСФ может быть использован для отслеживания прогрессирования опухолевого процесса и как потенциальный прогностический маркер. Следует отметить, что в данном случае также наблюдалась протеинурия нефротического уровня, уменьшившаяся после удаления опухоли. Хотя клинически было похоже на то, что она ассоциирована с паранеопластическим процессом, в ходе проведения биопсии были обнаружены признаки диабетической нефропатии. Сообщения о гломерулупатии с минимальными изменениями, ассоциированной с уротелиальной карциномой, редко встречаются в литературе [14, 15]. Тем не менее в данном случае это состояние могло быть замаскировано диабетической нефропатией, которая сформировалась у больной в более раннем периоде жизни.

В нашем наблюдении опухоль рецидивировала и росла в полости малого таза, а сывороточный уровень Г-КСФ увеличивался в соответствии с нарастанием концентрации лейкоцитов в сыворотке. Эти сведения подтверждают гипотезу о том, что клетки рака мочевого пузыря, продуцирующие Г-КСФ, могут расти быстрее, или что продукция Г-КСФ опухолевыми клетками может способствовать злокачественной прогрессии. Также возможно, что пациентка имела микрометастатическое заболевание, которое не могло быть обнаружено при помощи существующих диагностических методик в предоперационном периоде. Быстрое развитие метастазов в течение 3 мес после операции, возможно, было связано с секрецией Г-КСФ и активацией биологической оси Г-КСФ/Г-КСФР, оказывающей стимулирующее влияние на опухолевый рост.

Согласно обзору Turalic и соавт. средний возраст таких пациентов составлял 70,1 года, а соотношение мужчин и женщин 3:2. Концентрация лейкоцитов достигала 181 800 клеток в мл (в среднем 66 758), а средний уровень Г-КСФ — 203 пг/мл, что ассоциировалось со средней выживаемостью в течение 5,9 мес после хирургического лечения. При этом выживаемость тех, кто получил адъювантную химиотерапию, превышала 20 мес [4]. Обсервационное исследование с участием пациентов из Японии, проведенное Mizutani и соавт. в 1995 г., показало, что в 9,2% случаев опухоли мочевого пузыря сопровождались повышенным уровнем Г-КСФ (средний уровень Г-КСФ 328), который положительно коррелировал с увеличением степени и прогрессированием стадии рака, особенно у больных с отдаленными метастазами. Кроме того, люди с раком мочевого пузыря и нормальным уровнем Г-КСФ имели лучшие показатели канцерспецифической выживаемости на протяжении 5 лет наблюдения по сравнению с теми, кто имел повышенный уровень Г-КСФ в сыворотке [8].

Механизм сверхэкспрессии Г-КСФ в клетках рака мочевого пузыря окончательно не изучен. Вероятно, в его основе могут лежать процесс реаранжировки генов Г-КСФ в одной

из аллелей [16] и внутренняя активация ядерных факторов, работающих в промоторной области гена Г-КСФ [17].

Лечение форболовым эфиром, интерлейкином-1 β или γ -интерфероном повышало уровень Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагального и макрофагального колониестимулирующих факторов в клеточной линии рака мочевого пузыря в исследованиях *in vitro*. Способность реагировать на различные стимулы указывала на то, что в процесс продукции цитокинов могли быть вовлечены многочисленные регуляторные пути [18]. Несмотря на то что механизм сверхэкспрессии Г-КСФ требует дальнейшего изучения, Chakraborty и соавт. в серии исследований *in vitro* показали, что Г-КСФ играют роль специфических сигналов для экспрессии β -1 интегрина, адгезии и инвазии клеток рака мочевого пузыря, которые могут способствовать возникновению метастазов [19]. Кроме того, они продемонстрировали, что биологическая ось Г-КСФ/Г-КСФР способствовала выживанию и росту раковых клеток мочевого пузыря и стимулировалась STAT3-зависимой экспрессией [11]. В настоящее время существует несколько теорий гистогенеза переходного-клеточного рака мочевого пузыря. Некоторые авторы считают, что в основе продукции Г-КСФ злокачественными переходными клетками лежит феномен метаплазии с различной степенью дифференцировки клеток [20]. Эта теория подтверждается способностью переходного эпителия и переходной карциномы дифференцироваться в несколько клеточных линий [21]. Сообщения о явлении плоскоклеточной и железистой дифференцировки в клетках переходного-клеточной карциномы появились достаточно давно. Кроме того, была продемонстрирована способность раковых клеток к нейроэндокринной дифференцировке [22]. В свою очередь наши исследования позволили обнаружить еще один путь развития клеточных линий переходного-клеточного рака — гемопоэтическую дифференцировку, в результате которой раковые клетки приобретали способность продуцировать Г-КСФ и экспрессировать Г-КСФР. Наконец, Г-КСФ может высвобождаться из очагов некроза опухоли [7]. Таким образом, Г-КСФ является потенциальным скрининговым инструментом, позволяющим прогнозировать агрессивность опухолевого процесса и, соответственно, максимально рано начать агрессивную лечебную тактику.

Г-КСФ достаточно часто используется в настоящее время в составе комплексного лечения гранулоцитопений, на фоне либо без предварительной химиотерапии [23–26]. Эффективность Г-КСФ в сочетании с системной химиотерапией у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря подтверждена в ходе различных исследований [27, 28]. В некоторых из них назначение Г-КСФ было рекомендовано для повышения опухоли-специфической цитотоксичности химиотерапии [29, 30] и создания условий для ее интенсификации [31–33] с сохранением низкого уровня миелотоксичности и токсичности со стороны слизистых оболочек [31]. В противоположность этому Perez и соавт. сообщили о случае быстрого клинического ухудшения и возникновения лейкоцитоза после лечения уротелиальной карциномы с применением Г-КСФ в комбинации с химиотерапией [7]. Рекомбинантный Г-КСФ может оказывать как прямое, так и косвенное стимулирующее действие на процесс роста клеток рака мочевого пузыря *in vitro*. В частности, назначение Г-КСФ с целью устранения миелосупрессии, индуцированной противоопухолевой химиотерапией при раке мочевого пузыря, может стимулировать рост остаточных опухолевых клеток после окончания химиотерапии [34]. Учитывая противоречивость полученных данных, в настоящее время можно рекомендовать только проведение обследования на предмет экспрессирования Г-КСФР для всех пациентов с раком мочевого пузыря перед назначением Г-КСФ, поскольку при наличии на поверхности раковых клеток Г-КСФР существует вероятность стимуляции опухолевого роста на фоне использования Г-КСФ. Детализация аспектов биологии, а также аутокринной регуляции опухолевого роста может способствовать появлению новых мишеней для терапии в будущем.

Выводы

На основании данного случая и обзора литературы можно утверждать, что существуют различные, в том числе высокоагрессивные, подтипы рака мочевого пузыря, которые обладают способностью продуцировать Г-КСФ и экспрессировать Г-КСФР, индуцирующие цикл аутокринного роста опухоли. Поэтому у всех пациентов с лейкоцитозом реакцией должна быть исследована биологическая ось Г-КСФ/Г-КСФР. Кроме того, Г-КСФ может быть потенциальным маркером неопластической трансформации и, соответственно, полезным в процессе мониторинга эволюции новообразования. В связи с потенциально агрессивным характером данных опухолей следует рассматривать возможность проведения неоадъювантной химиотерапии перед тем, как пациенты получат лечение в адъювантном режиме. С более глубоким пониманием биологии, а также роли данного сигнала в процессе индукции аутокринного роста опухоли Г-КСФ может стать в будущем новой терапевтической мишенью в лечении пациентов с раком мочевого пузыря.

Мы планируем провести предварительное исследование для выявления пациентов с подобным типом рака мочевого пузыря, чтобы оценить его распространенность, а также определить различия в уровне Г-КСФ в ответ на использование различных методов лечения (хирургических, химио- и радиотерапевтических). Кроме того, мы планируем изучить ценность Г-КСФ при его применении в роли прогностического маркера и в качестве инструмента прогнозирования более агрессивного биологического фенотипа инвазивного рака мочевого пузыря. Уточнение регуляторных

эффектов Г-КСФ на клетки рака мочевого пузыря требует проведения дополнительных исследований.

Литература

- Tachibana M., Miyakawa A., Tazaki H., Nakamura K., Kubo A., Hata J., Nishi T., Amano Y. Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res* 1995, 55: 3438–3443.
- Demetri G.D., Griffin J.D. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991, 78: 2791–2808.
- Sato K., Terada K., Sugiyama T., Masuda H., Kakinuma H., Kato T. Granulocyte colony-stimulating factor produced by bladder carcinoma of a patient with leukemoid reaction did not affect proliferation of the tumor cells. *J Urol* 1994, 151: 1687–1690.
- Turalic H., Deamant F.D., Reese J.H. Paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor in a bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2006, 40: 429–432.
- Hirasawa K., Kitamura T., Oka T., Matsushita H. Bladder tumor producing granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone related protein. *J Urol* 2002, 167: 2130.
- McRae S.N., Gilbert R., Deamant F.D., Reese J.H. Poorly differentiated carcinoma of bladder producing granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone related protein. *J Urol* 2001, 165: 527–528.
- Perez F.A., Fligner C.L., Yu E.Y. Rapid clinical deterioration and leukemoid reaction after treatment of urothelial carcinoma of the bladder: possible effect of granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2009, 27: e215–e217.
- Mizutani Y., Okada Y., Terachi T., Kakehi Y., Yoshida O. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with urinary bladder tumour and various urological malignancies. *Br J Urol* 1995, 76: 580–586.
- Ohigashi T., Tachibana M., Tazaki H., Nakamura K. Bladder cancer cells express functional receptors for granulocyte-colony stimulating factor. *J Urol* 1992, 147: 283–286.
- Tachibana M., Miyakawa A., Uchida A., Murai M., Eguchi K., Nakamura K., Kubo A., Hata J.I. Granulocyte colony-stimulating factor receptor expression on human transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 1997, 75: 1489–1496.
- Chakraborty A., Guha S. Granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte colony-stimulating factor receptor biological axis promotes survival and growth of bladder cancer cells. *Urology* 2007, 69: 1210–1215.
- Sires C., Neely S., Skinner D. Leukemoid reaction in a patient with bladder and prostatic cancer. *J Urol* 1986, 135: 366–367.
- Stav K., Leibovici D., Siegel Y.L., Lindner A. Leukemoid reaction associated with transitional cell carcinoma. *Isr Med Assoc J* 2002, 4: 223–224.
- Martinez-Nea A., Panisello J.M., Garcia C., Cases A., Torras A., Mayayo E., Carrera M., Richart C., Oliver J.A. Minimal-change glomerulopathy and carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *Am J Nephrol* 1993, 13: 69–72.
- Cases A., Torras A., Lens X.M., Revert L. Minimal-change nephrotic syndrome associated with an undifferentiated urothelial carcinoma. *Med Clin (Barc)* 1986, 86: 436.
- George D.D., Griffin J.D. Granulocyte colony stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991, 78: 2791–2795.
- Nishizawa M., Tsuchiya M., Watanabe-Fukunaga R., Nagata S. Multiple elements in the promoter of granulocyte colony-stimulating factor gene regulate its constitutive expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem* 1990, 265: 5897–5902.
- Steube K.G., Meyer C., Tachibana M., Murai M., Drexler H.G. Bladder carcinoma cell line KU-19-19-derived cytokines support proliferation of growth factor-dependent hematopoietic cell lines: modulation by phorbol ester, interferon-gamma and interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 242: 497–501.
- Chakraborty A., White S.M., Guha S. Granulocyte colony-stimulating factor receptor promotes beta1-integrin-mediated adhesion and invasion of bladder cancer cells. *Urology* 2006, 68: 208–213.
- Iles R.K., Chard T. Human chorionic gonadotropin expression by bladder cancers: biology and clinical potential. *J Urol* 1991, 145: 453–458.
- Grammatico D., Grignon D.J., Eberwein P., Shepherd R.R., Hearn S.A., Walton J.C. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1993, 71: 1835–1841.
- Grignon D.J., Ro J.Y., Ayala A.G., Shum D.T., Ordonez N.G., Logothetis C.J., Johnson D.E., Mackay B. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 1992, 69: 527–536.
- Gabrilove J.L., Jakubowski A., Scher H., Sternberg C., Wong G., Grous J., Yagoda A., Fain K., Moore M.A., Clarkson B., Oetting H.F., Alton K., Welte K., Souza L. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988, 318: 1414–1422.
- Crawford J., Ozer H., Stoller R., Johnson D., Lyman G., Tabbara I., Kris M., Grous J., Picozzi V., Rausch G., Smith R., Gradishar W., Yahanda A., Vincent M., Stewart M., Glasp J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991, 325: 164–170.
- Morstyn G., Campbell L., Souza L.M., Alton N.K., Keech J., Green M., Sheridan W., Metcalf D., Fox R. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988, 1: 667–672.
- Ohno R., Tomonaga M., Kobayashi T., Kanamaru A., Shirakawa S., Masaoka T., Omine M., Oh H., Nomura T., Sakai Y., Hirano M., Yokomaku S., Nakayama S., Yoshida Y., Miura A.B., Morishima Y., Dohy H., Niho Y., Hamajima N., Takaku F. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990, 323: 871–877.
- Aso Y., Akaza H. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for urogenital cancer. Urological rhG-CSF Study Group. *J Urol* 1992, 147: 1060–1064.
- Miyayama N., Akaza H., Shimazui T., Ohtani M., Koiso K. The effect of dose intensity on M-VAC therapy for advanced urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994, 35(Suppl): S5–S8.
- Ohigashi T. Granulocyte-colony stimulating factor enhances the cytotoxic effects of methotrexate to bladder cancer cells *in vitro*. *Keio J Med* 1990, 39: 254–260.
- Akaza H., Fukushima H., Koiso K., Aso Y. Enhancement of chemotherapeutic effects by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on implanted mouse bladder cancer cells (MBT-2). *Cancer* 1992, 69: 997–1002.
- Viens P., Gravis G., Bladou F., Lechevallier E., Baume D., Camerilo J., Cowen D., Coulangue C., Serment G., Resbuet M., Maraninchi D. Impact of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on dose intensity and toxicity of three cycles of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in patients with previously untreated urothelial bladder carcinoma. *Eur Cytokine Netw* 1996, 7: 395–399.
- Pronzato P., Bertelli G., Bruna F., Tani F., Vaira F., Vanoli M., Vigani A. Intensified M-VEC chemotherapy with G-CSF support as outpatient treatment for advanced bladder cancer. *Anticancer Res* 1997, 17: 2325–2327.
- de Wit R. Overview of bladder cancer trials in the European Organization for Research and Treatment. *Cancer* 2003, 97: 2120–2126.
- Shameem I.A., Kurisu H., Matsuyama H., Shimabukuro T., Naito K. Direct and indirect effects of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor on *in vitro* colony formation of human bladder cancer cells. *Cancer Immunol Immunother* 1994, 38: 353–357.

Перевод с англ. Антона Пройдака



Н.Н. Велигоцкий¹, профессор; А.Н. Велигоцкий², профессор; С.Э. Арутюнов¹,
¹кафедра торакоабдоминальной хирургии, ²кафедра эндоскопии и хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Заболевания органов панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) относятся к разряду трудно диагностируемых и часто поздно выявляемых патологических процессов, требующих в большинстве случаев выполнения сложных оперативных вмешательств. Большинство этих заболеваний являются злокачественными опухолями головки поджелудочной железы (ПЖ), Фатерова соска, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и дистального отдела холедоха, которые сопровождаются стенозированием и обтурацией просвета общего желчного протока, главного протока поджелудочной железы и просвета двенадцатиперстной кишки [1].

Все указанные выше патологические процессы рационально рассматривать как обструктивные заболевания органов ПДЗ. Эти патологические процессы объединяет прогрессирующая обструкция панкреатического, общего желчного протоков и большого дуоденального сосочка (БДС) с развитием механической желтухи, реже – стеноз просвета двенадцатиперстной кишки (ДПК) с развитием дуоденальной непроходимости. Обструктивные патологические процессы включают злокачественные и доброкачественные заболевания, куда входят опухоли головки ПЖ, БДС и периапулярной зоны, опухоли и стриктуры терминального отдела холедоха, хронический панкреатит (ХП) с преимущественным фиброзом, кальцинозом и кистами в области головки ПЖ [1, 5].

Более 90% обструктивных заболеваний ПДЗ составляют злокачественные новообразования, среди которых превалирует протоковая аденокарцинома ПЖ. Во всем мире отмечается перманентный рост онкологической патологии органов ПДЗ, которая, по данным М.Ю. Кабанова и соавт. (2012), занимает 8-9 место среди всех онкозаболеваний, но в структуре смертности рак ПЖ занимает 4-5 место, и более 80% больных умирают в течение первого года. Причины неблагоприятного течения заболевания кроются в особенностях структуры и локализации рака ПЖ, раннем метастазировании с частыми инвазиями в крупные венозные и артериальные сосуды и периневральном распространении опухолевого процесса [4, 7].

Малая частота радикальных операций (15-26%), высокий уровень послеоперационных осложнений (30-50%) и летальности (7-17%) характеризуют особую сложность и тяжесть этой патологии, заставляя проводить дальнейшее активное совершенствование диагностики, дооперационной подготовки, хирургической техники и послеоперационного ведения больных с обструктивными заболеваниями органов ПДЗ [2, 4].

Эпидемиология

Заболеваемость раком ПЖ составляет 10-12 случаев на 100 тыс. населения в странах Европы и Северной Америки. В Японии заболеваемость раком ПЖ за последние 30 лет возросла в 1,5 раза и составляет 12,6 случаев на 100 000 населения для мужчин и 7,3 – для женщин. В Украине за последние 5 лет заболеваемость раком ПЖ остается на одном уровне – 10,3 на 100 тыс. (12,2 – для мужчин и 8,6 – для женщин). Частота рака ПЖ среди всех злокачественных опухолей – 3,4% (9 место) для мужчин и 2,8% (10 место) для женщин. Пик заболеваемости – в возрасте 65-75 лет. Показатели заболеваемости возрастают почти в 2 раза после 45 лет и продолжают неуклонно повышаться, демонстрируя резкий скачок после 65 лет [1, 3].

Этиология

Все типы хронического панкреатита (алкогольный, неалкогольный, наследственный, тропический) приводят к 10-20-кратному повышению риска возникновения РПЖ. Хронический панкреатит повышает риск развития рака ПЖ в 9-16 раз. Основная роль в развитии хронического панкреатита и рака ПЖ принадлежит панкреатическим звездчатым клеткам (PSC). Они формируют фиброз и одновременно стимулируют онкогенез [1, 4].

Более 90% опухолей ПЖ – протоковые аденокарциномы, в 70-75% случаев опухоли возникают в головке ПЖ, в 15% – в теле, в 10% – в хвосте. По последним данным А. Masamune (2013), продуцируя экстрацеллюлярный матрикс, PSC индуцируют апоптоз и снижают продукцию инсулина в β-клетках, чем можно объяснить новый механизм возникновения сахарного диабета (СД). Одновременно с этим PSC повышают в стволовых клетках онкогенетические свойства, стимулируя возникновение и прогрессирование рака ПЖ. PSC в настоящее время рассматривают не только как про-фиброгенетические клетки, а как мультифункциональные клетки, активно взаимодействующие с другими типами клеток ПЖ (эндокринными и экзокринными), что привлекает пристальное внимание исследователей разных стран. На развитие рака ПЖ влияют факторы, подобные тем, что вызывают рак толстой кишки: так называемый западный тип диеты (еда с повышенным содержанием белков и жиров), недостаток витаминов в еде (особенно А и С), вредные привычки (алкоголь и курение, канцерогены в продуктах питания – нитриты, нитраты и тому подобное). Иногда рак ПЖ связан с СД, однако нужно иметь в виду, что у 10% больных раком ПЖ сахарный диабет является следствием опухолевого процесса. В отдельных случаях явно определяется генетический фактор: более чем в 80% опухолей ПЖ, удаленных при операции, обнаруживают мутации гена K-Ras [1, 4].

Отмечают рак ПЖ в семьях с мутацией гена p16 у больных с семейным раком грудной железы, колоректальным раком, семейным полипозом Пейтца-Егерса [2, 6].

Рак БДС выявляется в 0,5-1,6% случаев среди всех злокачественных новообразований и более чем в 2% случаев опухолей органов ЖКТ.

Рак внепеченочных желчных протоков встречается в 2,8-4,6% среди злокачественных опухолей ПДЗ. В странах Европы и Северной Америки заболеваемость холангиокарциномой составляет 1-2 случая на 100 000 населения в год, но ее уровень растет в течение последних десятилетий. К факторам риска развития холангиокарциномы относится наличие у пациента первичного склерозирующего холангита, врожденных пороков развития печени и желчевыводящих путей.

При раке ПЖ происходит около 63 генетических мутаций, которые меняют

12 клеточных сигнальных путей, включая реактивацию генов эмбриогенеза. Точные причины развития данного вида рака не выявлены, но существуют данные о роли определенных средовых факторов: курение, наследственный фактор, СД [1, 2].

Классификация опухолей ПЖ

Все опухоли ПЖ разделяют на две группы: эпителиальные (95-98%) и нейроэндокринные (2-5%). Эпителиальные опухоли ПЖ делятся на редко встречающиеся доброкачественные опухоли, редко диагностируемые пограничные опухоли (с неопределенным злокачественным потенциалом) и злокачественные.

К числу доброкачественных опухолей относят серозную и муцинозную цистаденому, внутрипротоковую папиллярно-муцинозную аденому и зрелую тератому.

К пограничным опухолям относят муцинозную цистаденому с умеренной дисплазией, внутрипротоковую папиллярную муцинозную опухоль с умеренной дисплазией (IPMN) и солидно-псевдопапиллярную опухоль.

К злокачественным опухолям ПЖ относят: протоковые аденокарциномы, серозные и муцинозные цистаденокарциномы (малигнизированные цистаденомы), ацинарноклеточный рак, панкреатобластома (чаще у детей), смешанноклеточная аденокарцинома (крайне редкая), а также внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома (малигнизированная IPMN). Наиболее часто встречающейся опухолью ПЖ (около 90%) является протоковая аденокарцинома, которая является высокоагрессивной опухолью с сильной десмопластической реакцией и частой васкулярной, лимфатической и периневральной инвазивностью (J. Kleef, H. Friess, M. Buchler, 2007). Предшественниками рака ПЖ являются муцинозные цистаденомы, внутрипротоковые муцинозопроизводящие неоплазмы (IPMN), а также панкреатическая внутриэпителиальная неоплазия (PanIN-I). Этот термин, введенный в литературу с 1999 г., заменил такие термины, как дисплазия, метаплазия и протоковое поражение ПЖ. Постепенная трансформация атипии от низкого до высокого уровня приводит к формированию PanIN-III, считающейся прединвазивной стадией рака in situ, не распространяющегося за пределы слизистой оболочки [2, 4].

При этом существует мнение, что от появления первых признаков генных мутаций до формирования инвазивной опухоли проходит около 10 лет, еще около 5 лет длится процесс трансформации в инвазивную и метастатическую форму, после чего онкопроцесс активно прогрессирует, приводя в течение 1,5-2 лет к неблагоприятному исходу [4, 8].

Приводим последнюю классификацию рака ПЖ по системе TNM, стадийность и резектабельность в соответствии



Н.Н. Велигоцкий

с классификацией 7 редакций UICC/AYCC TNM, 2010 (табл. 1).

Первичная опухоль (Т):

Тх – недостаточность данных для оценки первичной опухоли;

Т0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – carcinoma in situ;

Т1 – опухоль ограничена ПЖ, 2 см или меньше в наибольшем измерении;

Т2 – опухоль ограничена ПЖ, более 2 см в наибольшем измерении;

Т3 – опухоль распространяется за пределы ПЖ, но без поражения крупных сосудов: верхней брыжеечной вены, воротной вены, чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

Т-4 – опухоль распространяется на крупные кровеносные сосуды (неректабельная опухоль).

Лимфатические узлы:

Nx – недостаточность данных для оценки лимфатических узлов;

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Отдаленные метастазы (М):

Mx – недостаточность данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – отдаленные метастазы не определяются;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

При стадии от 0 до IV – опухоль резектабельна, при III стадии – опухоль нерезектабельна, при IV стадии – опухоль оперебельна.

Таблица 1. Стадийность и резектабельность определялись в соответствии с классификацией 7 редакций UICC/AYCC TNM, 2010

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Любое N	M0
IV	Любое T	Любое N	M1

Клиника и лабораторно-инструментальная диагностика

Ведущим симптомом обструкции ПДЗ в большинстве случаев является механическая желтуха. У многих больных со злокачественными заболеваниями обструкция ПДЗ часто проявляется появлением механической желтухи (МЖ) среди почти полного благополучия. В небольшом числе случаев появление желтухи сопровождается болевыми ощущениями или дискомфортом в животе. Возникновение болевого абдоминального синдрома, как

правило, предшествует появлению МЖ. МЖ при раке головки ПЖ обусловлена тем, что раковый узел, увеличиваясь в размерах, распространяется на желчевыводящие протоки, вызывая нарушение их проходности, раздвигает «подкову» ДПК и сдавливает ее просвет, затем прорастает ее стенку. Желтушная окраска кожного покрова сменяется постепенно оливковым, далее темно-зеленым цветом; характерны желтушность склер глаз и видимой слизистой оболочки, бесцветный (ахоличный) кал, темная моча, кожный зуд. Безболевая желтуха — это не ранний симптом заболевания. На момент ее диагностики 66% больных имеют метастазы в печень, 22% — в лимфоузлы и 10% — в легкие. К системным симптомам относят: снижение массы тела, ощущение дискомфорта, потерю аппетита, повышенный уровень глюкозы в крови. У некоторых пациентов с раком ПЖ развивается диабет, поскольку рак влияет на способность ПЖ вырабатывать инсулин.

У больных с патологией БДС патогномичным признаком является кожный зуд. Кожный зуд обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще — при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожного покрова еще в дожелтушный период. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже. Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Она обусловлена интоксикацией за счет развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Кожный зуд носит интенсивный, упорный характер, усиливающийся в ночное время.

На ранних стадиях процесс протекает скрыто. В развернутой стадии в клинической картине выделяют общие и местные симптомы. К общим симптомам относят слабость, снижение работоспособности, потерю аппетита, снижение массы тела, мигрирующий тромбофлебит. Местные симптомы включают боль в верхних отделах живота опоясывающего характера, а также признаки сдавления того или иного органа (при закупорке панкреатического протока — запоры и поносы, стеаторея, при сдавлении общего желчного протока — желтуха, при сдавлении или прорастании опухоли в ДПК — рвота, кишечное кровотечение). Локализация опухоли определяет особенности клинической картины и преобладание тех или иных симптомов.

Прощупать опухоль на ранних стадиях затруднительно и становится возможным лишь при значительных размерах опухоли или при метастазировании. Чаще при объективном исследовании, помимо желтухи, определяется увеличение печени и ЖП (симптом Курвуазье). При прорастании опухоли в ДПК или желудок может развиваться стеноз и кровотечение. Заторможенность, инверсия сна (выраженная сонливость днем и отсутствие сна ночью) на фоне выраженной МЖ свидетельствуют о развитии гепатоцеребральной недостаточности.

Снижение или полное прекращение оттока желчи в кишечник сопровождается развитием диспептических расстройств: тошнота, понос или явления пареза кишечника. У большинства больных отмечается обесцвечивание кала и потемнение мочи.

Лабораторные показатели, подтверждающие наличие обструкции в панкреатодуоденальной зоне

Об активности воспалительного процесса в зоне обструкции, нарушении функций печени и ПЖ свидетельствуют данные

лабораторных методов исследования, которые наиболее ярко проявляются в нарушении пигментного обмена — гипербилирубинемия за счет прямой фракции.

Гипербилирубинемия наблюдается одновременно с повышением уровня щелочной фосфатазы, что свидетельствует о нарушении экскреторной функции печени. Также повышен уровень трансаминаз в сыворотке крови при холестазах, что обусловлено некрозом или повреждением мембраны печеночной клетки и является показателем не только наличия воспалительного процесса в ткани печени, но также процесса цитолиза гепатоцитов на фоне холестаза.

Сочетание холемической интоксикации с желчной гипертензией и цитолитическим синдромом ведет к значительному нарушению белково-синтетической функции печени, что характеризуется гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, гипергаммаглобулинемией, снижением альбумино-глобулинового коэффициента.

При развитии синдрома цитолиза с нарушением синтетической функции печени наряду со снижением уровня сывороточного альбумина наблюдается, как правило, снижение синтезируемых печеночными ферментами протромбинового комплекса.

Нарушение условий функционирования печеночной клетки, некроз большого количества гепатоцитов при одновременном перенапряжении оставшихся клеток на фоне холестаза ведет к значительному нарушению детоксикационной функции печени, развитию синдрома эндогенной интоксикации.

Значительно более информативным является определение уровня опухолевых маркеров в крови. Из всех известных маркеров наиболее чувствительным и специфичным (около 90%) при раке ПЖ является карбоангидратный гликопротеин (СА-19-9) эмбрионального происхождения. У здоровых лиц его содержание в крови не превышает 37 ед., в то время как при раке ПЖ этот показатель возрастает в десятки, а иногда в сотни и тысячи раз. К сожалению, уровень СА-19-9 при раннем раке ПЖ обычно не повышен, что существенно ограничивает применение данного метода в скрининговом исследовании на предмет выявления ранних форм рака ПЖ, даже у больных, входящих в группу риска.

Инструментальная диагностика обструктивных процессов панкреатодуоденальной зоны

Основными инструментальными методами исследования больных обструктивными заболеваниями ПДЗ являются УЗИ, эндо-УЗИ, ЭРХПГ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая фиброгастроуденоскопия с биопсией, рентгеноконтрастное исследование ЖКТ, фистулография, интраоперационная экспресс-биопсия, лапароскопия.

УЗИ является наиболее частым методом исследования, у многих больных — первичным методом инструментального обследования с установлением окончательного диагноза объемного обструктивного процесса в ПДЗ.

Одним из новых методов исследования является эндо-УЗИ — ультразвуковое исследование, выполняемое во время эндоскопии. Данное исследование позволяет неинвазивно диагностировать интрамуральные доброкачественные и злокачественные опухоли БДС при стандартном эндоскопическом исследовании панкреатобилиарной зоны и уже на ранних стадиях заболевания определять показания к радикальному оперативному лечению. По данным литературы, эндо-УЗИ является высокоинформативным методом

уточняющей диагностики, характеризующимся превосходящей в сравнении с другими методами точностью (в оценке критерия Т — 87%, критерия N — 80%, инвазии в сосуды — 95%).

ЭРХПГ является основным диагностическим методом выбора для определения уровня обтурации желчного и панкреатического протоков и уточнения диагноза. ЭРХПГ осуществляется с помощью дуоденоскопа с боковой оптикой и мобильной рентгеноскопической установкой по стандартной методике с применением водорастворимых рентгеноконтрастных препаратов (триомбаст, ультравист) (рис. 1, 2).



Рис. 1. ЭРХПГ: рак БДС



Рис. 2. ЭРХПГ: рак головки ПЖ с инвазией в холедох

Возможности мультidetекторной (64-срезовой) СКТ с 3D реконструкцией

Мультidetекторная СКТ является наиболее информативным предоперационным методом для установления резектабельности опухоли, так как позволяет определить размеры опухоли, инвазию в близлежащие крупные сосуды; уровень блокады и деформации желчных протоков, оценить взаимоотношения опухоли с окружающими органами и тканями; прорастание опухоли в гепатодуоденальную связку или корень брыжейки тонкой кишки; распространение опухоли головки ПЖ на перешеек и тело; оценить возможность выполнения сосудистой реконструкции, определить наличие метастазов в лимфатические узлы, печень и другие органы, обнаружить канцероматоз брюшины (рис. 3-6).



Рис. 3. Мультidetекторная СКТ (инвазия опухоли головки ПЖ в воротную, верхнебрыжеечную вену и верхнебрыжеечную артерию, чревной ствол)

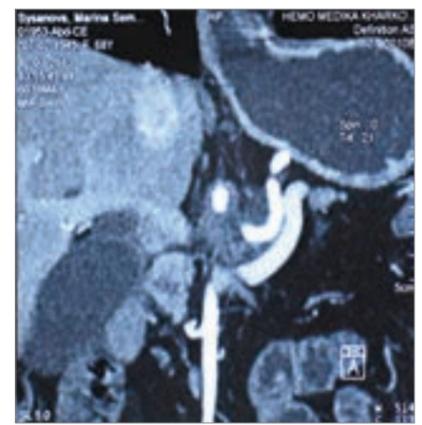


Рис. 4. Мультidetекторная СКТ (инвазия опухолью головки ПЖ в воротную, верхнебрыжеечную вену и верхнебрыжеечную артерию, чревной ствол)



Рис. 5. Мультidetекторная СКТ (инвазия опухолью головки ПЖ в воротную, верхнебрыжеечную вену)

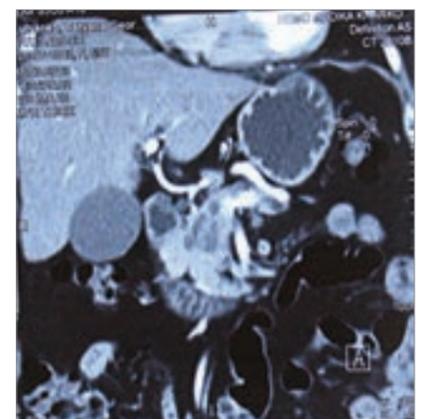


Рис. 6. Мультidetекторная СКТ (инвазия опухолью головки ПЖ в воротную, верхнебрыжеечную вену)

Разработана и успешно применена методика одномоментного ЭРХПГ и СКТ для наиболее точной диагностики уровня обструкции и объема обструктивного поражения органов ПДЗ. Изначально пациентам производили ЭРХПГ, затем в течение 15-30 мин проводилась СКТ с уже имеющимся внутривенным контрастным усилением. Проведение ЭРХПГ и СКТ с незначительным временным интервалом обеспечивало высокую степень достоверности в диагностике хирургических заболеваний печени, билиарного тракта и ПЖ, дало возможность определить уровень, протяженность, причину обструкции, позволяло оценить характер содержимого внутрипеченочных желчных протоков.

Наряду с СКТ, информативной методикой топической диагностики распространенности, уровня обструкции и определения операбельности обструктивных процессов в ПДЗ является МРТ.

Новая методика визуализации желчных и панкреатических протоков — МРХПГ, которая дает возможность определить уровень, протяженность, причину обструкции, позволяет оценить характер содержимого внутрипеченочных желчных протоков. Возможность построения трехмерного изображения желчных протоков и выяснения соотношения их с портальной системой при

Продолжение на стр. 56.

Н.Н. Велигоцкий¹, профессор; А.Н. Велигоцкий², профессор; С.Э. Арутюнов¹,
¹кафедра торакоабдоминальной хирургии, ²кафедра эндоскопии и хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Продолжение. Начало на стр. 54.

МРХПГ позволяет определить безопасный доступ и вид декомпрессии билиарного тракта, возможность визуализации внепротоковых образований, особенно опухолей печени и желчных путей (рис. 7, 8).



Рис. 7. МРХПГ: объемное образование периампулярной зоны головки ПЖ

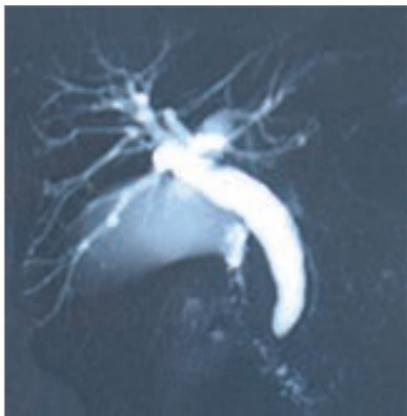


Рис. 8. МРХПГ: объемное образование периампулярной зоны головки ПЖ

Рентгеноконтрастное исследование ЖКТ с применением методики релаксационной дуоденоскопии позволяет установить степень нарушения проходимости желудка и ДПК у больных с обструктивными процессами ПДЗ.

Проведение тонкоигольной биопсии малоинформативно при небольших размерах опухоли, имеет высокий риск ложноотрицательного результата и риск диссеминации, рекомендуется при нерезектабельных случаях, а также при сомнительном диагнозе аденокарциномы и подозрении на иной тип опухоли или псевдотуморозный панкреатит. По образному высказыванию М. Треде, «лучшей биопсией поджелудочной железы является операция Уиппла». Проведение интраоперационной экспресс-биопсии ПЖ, печени и окружающих лимфоузлов – это одно из самых важных диагностических исследований для дифференциальной диагностики злокачественного и доброкачественного обструктивного процессов ПДЗ.

В последнее время активно применяется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – новейший диагностический метод, основанный на применении радиофармпрепаратов, который позволяет строить трехмерную реконструкцию функциональных процессов, происходящих в организме. В отличие от СКТ и МРТ, ПЭТ применяется не для изучения анатомических особенностей тканей и органов, а для диагностики их функциональной активности.

В нашей клинике проведены морфологические исследования препаратов печени и ПЖ у пациентов с патологией органов панкреатодуоденальной зоны: при раке фатерова сосочка, раке головки ПЖ, хроническом головчатом псевдотуморозном панкреатите и стенозирующем папиллите с помощью

электронной, световой и поляризованной микроскопии с использованием гистохимических реакций [1, 2].

Практически во всех препаратах были обнаружены «stellate cells», коллаген I и III типов, миофибробластоподобные клетки, что свидетельствовало об активации фиброзно-склеротических процессов, увеличении числа и повышении уровня синтетической активности коллагенпродуцирующих клеток. Эти данные подтверждают взаимосвязь между хроническими фиброзирующими процессами и онкопроцессами в ПЖ (рис. 9, 10).

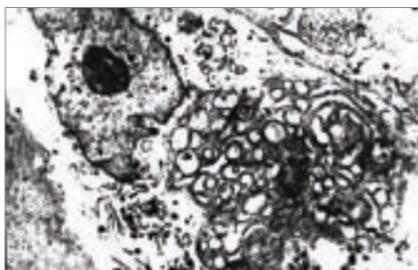


Рис. 9. Звездчатые клетки (stellate Cells) в печени

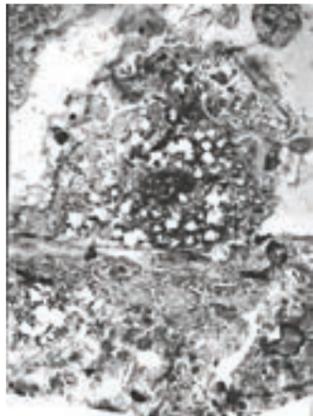


Рис. 10. Звездчатые клетки (stellate Cells) в поджелудочной железе

Методики выполнения билиарной декомпрессии

Выполнение радикальных оперативных вмешательств у больных с длительной желтухой, сопровождающейся высокими цифрами билирубина, увеличивает риск послеоперационных осложнений и сопровождается высокой летальностью. Двухэтапный подход к лечению этой группы больных, заключающийся в предварительной декомпрессии желчных протоков и последующей операции, позволяет уменьшить послеоперационную летальность. Выбор метода билиарной декомпрессии зависит от распространенности опухоли, уровня обструкции желчных протоков, состояния больного, а также от возможности проведения радикального оперативного вмешательства по удалению опухоли в дальнейшем.

Показания к билиарной декомпрессии перед ПДР:

- МЖ (повышение билирубина выше 250 мкмоль/л), печеночно-почечная недостаточность;
- полиорганная недостаточность;
- выраженная интоксикация;
- нарушение свертывающей системы крови при длительной желтухе;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии (коронарокардиосклероз, СД, мерцательная аритмия).

Быстрая ликвидация желтухи при выполнении декомпрессии может вести к нарастанию печеночной недостаточности. При МЖ имеются выраженные нарушения энергетического состояния и гипоксия печени. Наличие желчной гипертензии вызывает уменьшение портального кровотока. Быстрая декомпрессия за счет резкого перепада давления в желчевыводящих путях ведет

к уменьшению линейного и объемного венозного кровотока в ближайшие часы после восстановления оттока желчи, и при этом может длительное время сохраняться нарушение функционального состояния печени. В первые 2–4 сут при высокой билирубинемии после быстрой билиарной декомпрессии может наблюдаться ухудшение состояния больных и отсутствовать положительная динамика биохимических показателей. Клинически декомпрессионный синдром проявляется нарастанием признаков печеночной недостаточности, нарастанием желтухи, прогрессированием печеночной энцефалопатии, ухудшением функциональных показателей печени. Для профилактики синдрома «быстрой декомпрессии» билиарного тракта предлагается дозированная билиарная декомпрессия, при которой выполняется медленный отток желчи.

С целью билиарной декомпрессии применяются следующие варианты: эндоскопическое стентирование, чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование, различные варианты холецистостомии, билиодигестивные анастомозы.

Преимуществами эндоскопического стентирования являются мини-инвазивность и меньшая частота осложнений. К преимуществам ретроградного доступа относят возможность выполнения холангиопанкреатографии, взятие материала для морфологической верификации, цитологического исследования. Эндоскопическое стентирование может являться первым этапом лечения с последующим выполнением радикального оперативного вмешательства, так и окончательным методом лечения у пациентов с нерезектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны. Для стентирования применяются пластиковые и нитиноловые стенты. При выполнении ЭРХПГ, СКТ определяется правильность установления стента и топическое расположение относительно опухоли (рис. 11–14).



Рис. 11. Пластиковый стент



Рис. 12. Доставочное устройство для установки стента

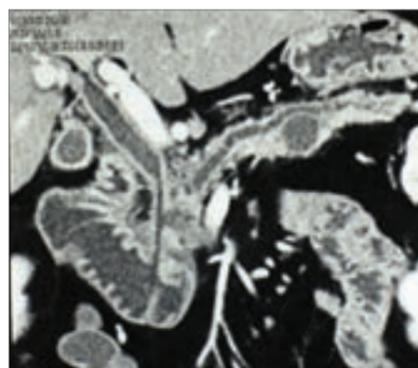


Рис. 13. Мультидетекторная СКТ: эндоскопическое стентирование при опухоли головки ПЖ

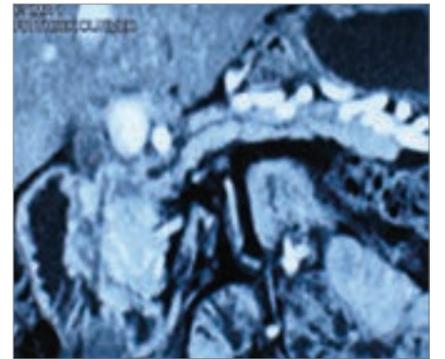


Рис. 14. Мультидетекторная СКТ: эндоскопическое стентирование при опухоли головки ПЖ

При наличии опухолевых процессов панкреатодуоденальной зоны, сопровождающихся стенозом ДПК, наряду с эндоскопическим стентированием желчных путей применяется гастродуоденальное стентирование. Негативные стороны стентирования: лучевая нагрузка, ограниченные сроки функционирования, миграция стентов во время установки, необходимость замены стентов, пролежни, перфорация, внутренние свищи.

Чрескожное чреспеченочное холангиостомия широко применяется в качестве предоперационной декомпрессии желчных путей или как вид паллиативного хирургического лечения. Данная процедура позволяет провести наружное, наружно-внутреннее дренирование, стентирование желчных протоков (рис. 15–18).

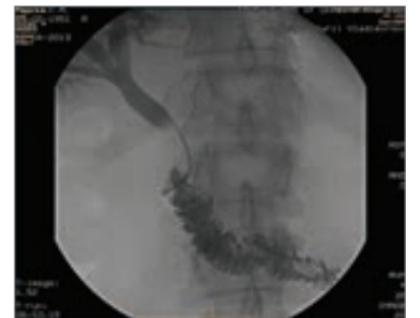


Рис. 15. Чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование

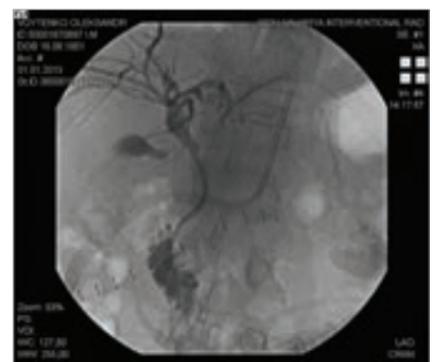


Рис. 16. Чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование и стентирование

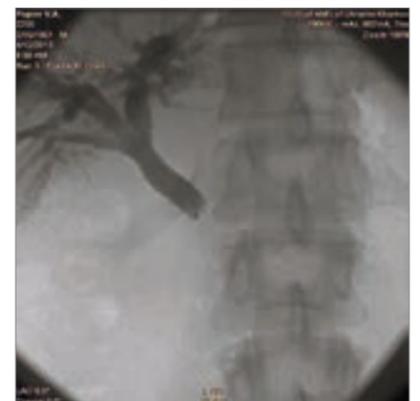


Рис. 17. Зона обструкции гепатикохоледоха при опухоли головки ПЖ

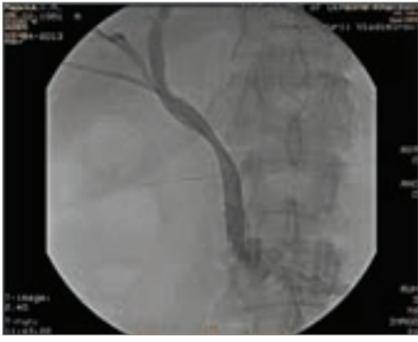


Рис. 18. Чрескожное чреспеченочное стентирование зоны опухоли (применялся ангиограф фирмы Philips)

Простым методом декомпрессии является холецистостомия. Выполняют видеолaparоскопическая холецистостомия, холецистостомия под УЗИ-контролем.

При невозможности выполнения этих мини-инвазивных методик (отсутствии технических условий для их выполнения) выполняют различные виды билиодигестивных анастомозов. При выполнении холецистоеюноанастомоза важное значение имеет определение проходимости устья пузырного протока и расстояние от устья пузырного протока до верхней границы опухоли (рис. 19).



Рис. 19. Холецистоеюноанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну и заглушкой по А.А. Шалимову

Оптимальным является (при сомнениях в проходимости пузырного протока) наложение гепатикоюноанастомоза на петле кишки, выделенной по Ру (рис. 20).



Рис. 20. Гепатикоюноанастомоз с межкишечным соустьем по Ру

При неэффективности традиционного холецистоеюноанастомоза из-за перекрытия опухолью пузырного протока нами предложен компромиссный вариант операции билиарного дренирования с сохранением предыдущего анастомоза и наложением гепатикохолецистостомоза с гартмановым карманом или шеечной частью ЖП (патент Украины №84421) (рис. 21).

Литература

1. Велигоцкий Н.Н. Обструктивные заболевания органов панкреатодуоденальной зоны / Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий. – Харьков: Планета-Принт, 2015. – 136 с.
2. Гальперин Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева. – М.: Видар, 2011. – 536 с.
3. Данилов М.В. Выбор оптимального метода обработки культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / М.В. Данилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, №3. – С. 40-45.
4. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему / Кабанов М.Ю., Соловьев И.А., Семенов К.В. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, №4. – С. 106-110.
5. Предварительная билиарная декомпрессия при оперативном лечении опухоли панкреатодуоденальной зоны / Н.Н. Велигоцкий, С.Э. Арутюнов, Ю.В. Авдосьев [и др.] // Харьковська хірургічна школа. – 2014. – №4. – С. 12-16.
6. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике инвазии опухоли поджелудочной железы в магистральные сосуды / А.М. Нечипай, М.С. Бурдюков, И.Н. Юричев, Н.В. Романенко // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, №2. – С. 72-80.
7. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique / Hirota M., Kanemitsu K., Takamori H. [et al.] / Am. J. SURG. – 2010. – Vol. 199. – P. 65-68.
8. Problems of reconstruction during pancreatoduodenectomy / Sakorafas G.H., Friess H., Balsiger B.M. [et al.] // Dig. Surg. – 2011. – Vol. 18 (5). – P. 363-369.



Рис. 21. Гепатикохолецистостомоз с холецистоеюноанастомозом

При сочетании признаков МЖ и дуоденальной непроходимости при обструктивных заболеваниях панкреатобилиарной зоны показано выполнение билиодигестивного анастомоза и гастроэнтероанастомоза (рис. 22, 23).

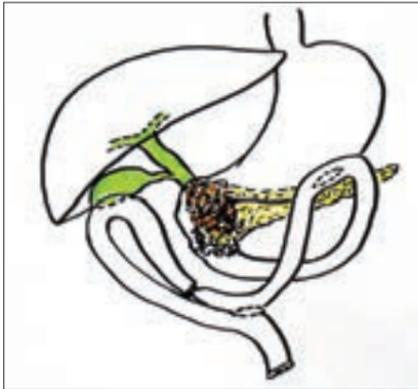


Рис. 22. Холецистоеюноанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну и заглушкой приводящей петли по А.А. Шалимову + гастроэнтероанастомоз

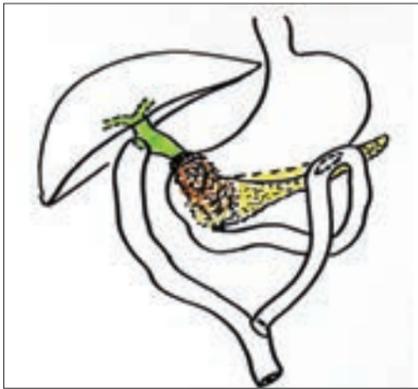


Рис. 23. Гепатикоюноанастомоз + гастроэнтероанастомоз

Таким образом, применение современных методов диагностики у больных с обструктивными заболеваниями панкреатодуоденальной зоны позволяет поставить правильный топический диагноз, определить взаимоотношения опухоли с окружающими крупными сосудами. Выполнение различных вариантов билиарной декомпрессии на первом этапе лечения позволяет подготовить пациентов к радикальному оперативному вмешательству в объеме ПДР с низким риском периоперационных осложнений.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2016 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

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

Г.І. Климнюк, к.м.н., Е.В. Шайда, к.м.н., С.В. Павлик, к.м.н., О.Й. Іжовський, к.м.н., О.В. Білоконь, Н.М. Храновська, к.б.н., О.М. Грабовий, д.м.н., професор, О.В. Скачкова, к.б.н., В.Н. Жукова, В.М. Нечваль, Національний інститут раку, м. Київ

Сучасні підходи до лікування нейробластоми у дітей

Нейробластома є однією з найпоширеніших солідних злоякісних пухлин у дітей (8% від усіх новоутворень дитячого віку). Частота виникнення нейробластом становить 0,85-1,1 на 100 тис. дітей віком до 15 років. Переважна більшість хворих – це діти у віці від 2 до 5 років. Віковий розподіл неоднорідний, частота виявлення пухлини з віком зменшується. Використання сучасних хіміотерапевтичних засобів, активна хірургічна тактика дозволили досягти загальної виживаності 80-100% у групах низького та середнього ризику. Актуальною проблемою залишається лікування дітей, яких первинно відносять до групи високого ризику.



Г.І. Климнюк

Згідно з запропонованими у світі терапевтичними програмами лікування нейробластоми у дітей є комплексним і складається з поліхіміотерапії (ПХТ), локального контролю (операція та/або променева терапія), для деяких груп – високодозова хіміотерапія (ВДХТ) з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (ТСКПК). Враховуючи пряму залежність ефекту терапії від дози цитостатичних агентів, у більшості стандартів лікування нейробластом для досягнення ремісії застосовують високі дози цитостатиків в 1-й лінії терапії.

Вибір тактики лікування залежить від прогностичних факторів. У 2005 році була запропонована Система міжнародної класифікації нейробластоми за групами ризику (INRGSS). Вона включає в себе індивідуальні генетичні характеристики пухлини (ампліфікацію гена N-тус, делецію 11q, пліодність) і вже на етапі первинної діагностики дозволяє визначити чотири групи ризику:

- дуже низького,
- низького,
- проміжного ступеня,
- високого.

На підставі цієї системи класифікації пропонується нова система стадіювання INRG (L1, L2, M, MS), в якій серед інших параметрів є статус гена N-тус і пліодність.

Діти групи низького ризику підлягають хірургічному лікуванню з наступним ретельним спостереженням. Хворим групи стандартного ризику після біопсії/операції проводиться ПХТ, інтенсивність якої відрізняється залежно від віку дитини (старше або молодше одного року). Передбачені операції типу second look з корекцією лікування залежно від повноти досягнутої ремісії. При визначенні вітальності видаленої пухлини проводять променеву терапію.

Лікування дітей, яких первинно відносять до групи високого ризику, залишається великою проблемою, актуальність якої підвищує достатньо велика кількість таких пацієнтів. Згідно з загальноприйнятими критеріями стадіювання нейробластоми у дітей INSS (Міжнародна система стадіювання нейробластоми, 1988) до цієї групи відносять:

- хворих з 4 стадією захворювання (близько 40-50% всіх нейробластом);
- пацієнтів з 2 та 3 стадіями захворювання з ампліфікацією N-тус онкогена (близько 3% всіх нейробластом).

В 10-20% нейробластом 3 стадії та інколи при нейробластомі 2 стадії відбувається ампліфікація N-тус онкогена. При цьому збільшується ризик рецидиву і смерті внаслідок прогресування захворювання. Тому такі пацієнти потребують агресивної терапії.

При застосуванні традиційної (не інтенсивної) ПХТ загальна п'ятирічна виживаність у групі високого ризику становить 10-15%. Великим проривом, що відбувся в минулому столітті, стало застосування ВДХТ та трансплантаційних методик. ВДХТ з аутологічною ТСКПК дозволила досягти у пацієнтів з групи високого ризику виживаності 20-35%. Такі результати були вперше отримані у Великобританії і США, а потім знайшли підтвердження у дослідженнях наукових груп Франції, Італії, Німеччини, Японії та інших країн.

Рекомендованими режимами для ВДХТ при нейробластомах дитячого віку є режими на основі мелфалану (мелфалан та бусульфан і МЕС – мелфалан, етопозид, карбоплатин).

За даними літератури, застосування подвійної аутологічної трансплантації (2 чи 3 послідовних курси ВДХТ з ТСКПК) може покращити загальні результати лікування нейробластом високого ризику. Безрецидивна 4-річна виживаність пацієнтів, які перенесли подвійну трансплантацію, становить 47-59%. Важливим, а можливо, і критичним при проведенні подвійної трансплантації є

питання отримання достатньої кількості аутологічних СКПК. За даними літератури, у 10-15% дітей, хворих на нейробластоми, неможливо отримати достатню кількість СКПК за одну процедуру мобілізації. Це частіше пов'язано із перенесеною інтенсивною цитостатичною терапією. Можливим шляхом подолання цієї проблеми може бути проведення забору СКПК у більш ранні терміни (після 2-3 курсів неoad'ювантною ПХТ), коли потенційні можливості кісткового мозку (КМ) ще досить високі.

Незважаючи на високий відсоток досягнення повної ремісії після хіміопроменевої терапії і ВДХТ з аутологічною ТСКПК, більше ніж у 50% дітей, хворих на нейробластоми, з групи високого ризику, виникає рецидив захворювання протягом 36 місяців. Це пов'язано як з трансплантацією контамінованого матеріалу, так і з проблемою мінімальної резидуальної хвороби. Останнім часом у лікуванні нейробластоми широко використовується 13-цис-ретиноева кислота, яка здатна in vitro знижувати проліферацію клітин нейробластоми. 13-цис-ретиноева кислота має власні рецептори на клітинах пухлини, відповідно, її дія не залежить від дії традиційних цитостатиків, і при резистентності до стандартної терапії в більшості випадків не буде резистентності до ретиноевої кислоти.

Прогностичні фактори

Досягнення кращих результатів лікування хворих на нейробластоми пов'язують в тому числі з пошуком та впровадженням в клінічну практику нових прогностичних критеріїв для максимально раннього та точного визначення «груп ризику» хворих, що дає можливість оптимізації програми терапії вже на перших етапах лікування.

Хоча на сьогодні для нейробластом вже визначено багато прогностичних факторів, питання досі залишається невирішеним. До найбільш поширених та вивчених прогностичних факторів нейробластоми належать вік дитини, поширеність процесу (стадія), генетичні маркери (N-тус онкоген, диплоїдія ДНК, аномалія короткого плеча 1 хромосоми), деякі лабораторні показники (рівень ванілілмгдальної кислоти, феритину, нейронспецифічної енолази).

Велике прогностичне значення мають певні клінічні фактори. Один з найважливіших – відсутність метастазів. Але на сьогодні недостатньо залишається кількість універсальних критеріїв визначення наявності регресії вогнищ нейробластоми в кістках та КМ (там найчастіше виникають метастази). Серологічні фактори, такі як лактатдегідрогеназа, феритин, нейронспецифічна енолаза, мають велике прогностичне значення при локалізованій формі захворювання. Але у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, їх роль як маркерів захворювання не є такою важливою.

В структурі несприятливих факторів прогнозу для дітей, хворих на нейробластоми, одну з провідних ролей відіграють морфологічні ознаки, які можуть бути визначені патоморфологом при дослідженні матеріалу первинної біопсії або операційного матеріалу. Визначення цих факторів дозволяє призначити адекватну комбіновану протипухлинну терапію, ефективність якої певною мірою теж визначає патоморфолог, досліджуючи операційний матеріал з визначенням об'єму паренхіми, стромы та некрозів в пухлинах (лікувальний патоморфоз).

Згідно з даними літератури для стратифікації нейробластом виділяють прогностичні групи відповідно до гістопатологічних класифікацій Shimada та Joshi. Класифікацію Shimada було покладено в основу Міжнародної патологічної класифікації нейробластоми (INSP), в якій виділяють пухлини зі сприятливою та несприятливою гістопатологічною будовою. Гістопатологічні класифікації нейробластом є дуже корисним інструментом,

оскільки допомагають виділити групи хворих, яким потрібні агресивні протоколи лікування, або зменшити інтенсивність терапії після дослідження біопсійного та післяопераційного матеріалу. Визначення патоморфозу після проведеної ПХТ додатково може вказати на правильність та ефективність призначеного лікування.

Статус гена N-тус є центральним стратифікаційним біологічним маркером для визначення групи ризику незалежно від гістопатологічної будови нейробластоми і ступеня її диференціювання. Ампліфікація гена N-тус чітко асоціюється зі швидкою прогресією пухлини і поганим прогнозом у пацієнтів будь-якого віку і стадії захворювання.

Водночас прогностично сприятливі форми нейробластоми практично у всіх випадках поліпліодні та з відсутністю ампліфікації генів. Плїодність пухлинних клітин в якості монофактора прогнозу має обмежене значення, оскільки анеуплоїдні пухлини можуть також мати сегментарні хромосомні аберації і ампліфікацію гена N-тус, що завжди визначає несприятливий розвиток пухлинного процесу. Однак численними дослідженнями було доведено, що плїодність є явним прогностичним маркером для дітей (особливо віком до 2 років) з нейробластоми, які мають дисеміноване ураження. Значне збільшення тривалості життя спостерігалось у дітей з гіперплїодними (часто триплїодними) пухлинами порівняно з диплоїдними. Деякі автори встановили, що навіть у дітей з пухлиною, обмеженою одним регіоном, диплоїдія пов'язана з підвищеним ризиком регіонального або віддаленого рецидиву. Незважаючи на те що ампліфікація гена N-тус в основному асоційована з диплоїдним вмістом ДНК, диплоїдність є прогностично значущим чинником при 4 стадії захворювання без ампліфікації гена N-тус у дітей віком до 2 років.

Серед імуногістохімічних маркерів нейробластоми прогностичне значення має визначення експресії глікопротеїну CD44, з яким пов'язують реалізацію метастатичного потенціалу різноманітних новоутворень на поверхневих мембранах клітин нейробластоми. Цей глікопротеїн (H-CAM, Pgp-1) схожий з лектинами типу С. Експресія CD44 на мембранах клітин нейробластоми є показником сприятливого прогнозу.

В літературі є дані про те, що високий рівень експресії ендотеліального фактора росту судин (VEGF) у дітей віком >18 міс має чітку кореляцію з поганим прогнозом.

Генетично обумовлені індивідуальні варіації відповіді організму людини на хіміотерапію залежать від поліморфізму генів білків, що беруть участь у метаболізмі, транспорті та виведенні хіміопрепаратів (ферменти першої та другої фаз детоксикації ксенобіотиків, білки-транспортери).

Основну роль серед ферментів першої фази детоксикації в метаболізмі хіміопрепаратів, які використовуються для лікування нейробластоми, відіграють цитохроми P450 родин 2B, 2C та 3A. На сьогодні знайдено поліморфні варіанти генів цитохромів P450, які впливають на швидкість метаболізму цитостатиків, а відповідно й на розвиток атипичних небажаних реакцій під час хіміотерапії: тяжкі алергічні реакції, токсична дія або відсутність терапевтичного ефекту. Відсутність терапевтичного ефекту хіміотерапії може бути також пов'язаною з розвитком множинної лікарської резистентності пухлинних клітин. Відомо, що множинна резистентність пухлинних клітин до протипухлинних препаратів зумовлюється білками-транспортерами з родини ABC (наприклад, Р-глікопротеїн MDR1). Існує зв'язок між деякими поліморфними варіантами генів, що кодують ці транспортні білки, та ризиком розвитку множинної лікарської резистентності.

Плутатон-S-трансфераза P1 (GSTP1) є ключовим ферментом другої фази метаболізму ксенобіотиків. GSTP1 бере участь у процесах детоксикації широкого спектру сполук, включаючи мутагени і канцерогени оточуючого середовища, призводить до їхньої хімічної та фізичної інактивності. Деякі цитостатики, такі як антрацикліни, препарати платини, алкілуючі агенти, стероїдні гормони, також є субстратами GSTP1. Ген, що кодує GSTP1, знаходиться на 11 хромосомі та характеризується двома одонуклеотидними поліморфізмами в 5 та 6 екзонах гена. Поліморфізм у 5 екзоні гена GSTP1 є результатом заміщення 313 нуклеотиду з аденіну (A) на гуанін (G), що призводить до заміни у 105 положенні амінокислоти ізольцину на валін (Ile→Val) у активній ділянці N-сайту, який відповідає за субстратну специфічність ферменту. За даними різних авторів, індивідуальні відмінності у ферментативній активності GSTP1, опосередковані поліморфізмом гена, можуть бути асоційовані з ризиком розвитку онкологічних захворювань, їх перебігом, формуванням резистентності до хіміотерапії та впливати на розвиток токсичності.

Однією з біологічних властивостей нейробластоми є здатність до раннього гематогенного метастазування. У значній частині хворих на нейробластоми за допомогою молекулярних методів дослідження виявляють поодинокі пухлинні клітини в КМ, що свідчить про наявність мікрометастазів.

В літературі є лише поодинокі повідомлення про асоціацію наявності мікрометастазів з раннім рецидивом пухлини, тому питання про клінічну значущість визначення мікрометастазів залишається відкритим та потребує подальших досліджень.

Виходячи з того, що клітини нейробластоми здатні до секретації катехоламінів, експресія генів, які беруть участь у їх біосинтезі, зокрема гена тирозингідроксилази (ТН), є специфічним маркером для виявлення ранніх мікрометастазів захворювання у КМ та диференціації нейробластоми від інших дрібноклітинних пухлин у дітей. На сьогодні визначення експресії гена ТН є єдиним і обов'язковим маркером, визнаним International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force, для діагностики наявності мікрометастазів нейробластоми в КМ.

В експериментальних моделях виявлено, що клітини мікрометастазів пухлини в КМ контролюються CD8+ Т-лімфоцитами, що підтверджується дослідженнями з адаптивного переносу сенсibiliзованих Т-лімфоцитів із КМ, які ефективно пригнічують ріст аутологічних ксенотрансплантатів раку грудної залози у мишей NOD/SCID. Аналогічні результати описані при раку підшлункової залози, мієломи, меланомі шкіри. Проте у хворих на нейробластоми дослідження Т-лімфоцитів пам'яті КМ не проводились. Тому вбачається край важливим дослідження Т-лімфоцитів центральної пам'яті та визначення їх функціональних властивостей з метою використання в якості клітинного джерела для генерації протипухлинних клітин-ефекторів для адаптивної імунотерапії хворих на нейробластоми.

Стратегії лікування: проблеми і перспективи

Однією з проблем лікування нейробластоми є рефрактерність пухлини (первинна чи набута), що проявляється недостатньою відповіддю на лікування, прогресуванням чи рецидивом захворювання у ранній термін після закінчення спеціального лікування.

Стратегія лікування резистентної форми нейробластоми чи рецидиву залишається незмінною: досягти повної чи дуже доброї часткової ремісії, закріпити її та утримати. Оскільки стандартних підходів до лікування рефрактерних форм та рецидивів нейробластоми немає, застосовуються режими ПХТ, що складаються з цитостатиків або їх комбінацій, які не використовуються в 1-й лінії терапії (топотекан, треосульфан). Так, комбінації топотекан/циклофосфамід, топотекан/доксорубіцин/вінкристин, треосульфан продемонстрували високу ефективність при лікуванні рецидивних та рефрактерних форм нейробластоми.

Тільки при досягненні повної чи дуже доброї часткової відповіді на хіміотерапію (хіміочутлива пухлина) в якості консолідуєчого етапу лікування рецидивів нейробластоми рекомендована ВДХТ з трансплантацією аутологічних СКПК.

На сьогодні проблема оперативного втручання при метастатичних та центрально розташованих нейробластомах залишається невирішеною. У 50% дітей, хворих на нейробластоми, мають місце центрально розташовані пухлини, через які проходять магістральні судини (аорта, нижня порожниста вена, ниркові та мезентеріальні судини тощо). Не розроблені особливості хірургічної техніки при проведенні таких оперативних втручань, не визначено

оптимальні терміни проведення хірургічного етапу лікування (до або після ВДХТ з аутологічною ТСКПК).

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні нейробластоми у дітей, невирішеними залишаються декілька питань:

- визначення нових факторів несприятливого прогнозу;
- підвищення рівня відповіді на лікування і виживаності в групі високого ризику;
- зниження кількості рецидивів та підвищення рівня виживаності хворих з рефрактерними формами нейробластоми.

Дослідження можливостей трансплантації при нейробластомі високого ризику

За період 2012-2014 рр. в науково-дослідному відділенні Національного інституту раку (НІР) було проведено лікування 47 дітей, хворих на нейробластоми групи високого ризику:

1) пацієнти 1-3, 4S стадій за наявності ампліфікації N-мус;

2) пацієнти із 4 стадією нейробластоми.

В якості критеріїв несприятливого прогнозу в нашому дослідженні для аналізу були використані загальновідомі прогностичні критерії нейробластоми: вік дитини на момент встановлення діагнозу, поширеність процесу (стадія), ампліфікація гена N-мус. У всіх випадках проводилося визначення нових молекулярно-генетичних факторів несприятливого прогнозу, що досліджуються, а саме поліморфізм гена GSTP1 (у клітинах пухлини) та визначення ТН (в КМ).

Середній вік пацієнтів на час встановлення діагнозу становив 3,5 роки (від 11 місяців до 17 років), співвідношення дівчат та хлопців 1:1,9.

Розподіл дітей в групі високого ризику залежно від локалізації пухлини представлено на рисунку 1. В цій групі переважали пухлини заочеревинного простору – 74% (35 випадків).

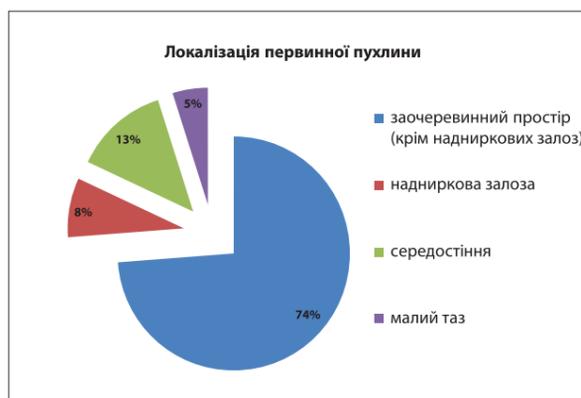


Рис. 1. Локалізація первинної пухлини в групі високого ризику

Розподіл за стадіями захворювання в групі високого ризику був таким: 3 стадія – 5 пацієнтів, 4 стадія – 42 пацієнта

На рисунку 2 наведено графічне відображення розподілу хворих з групи високого ризику залежно від наявності N-мус ампліфікації.

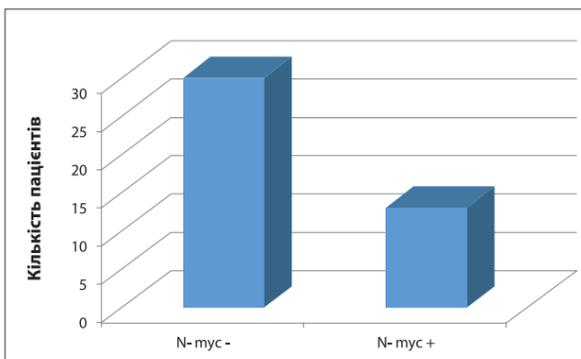


Рис. 2. Розподіл хворих залежно від N-мус статусу

Всі хворі, включені в дослідження, в якості 1-ї лінії терапії отримували протокольне комбіноване лікування за клінічними протоколами I та II, що базуються на сучасних терапевтичних програмах лікування нейробластоми (протокол I – «NB-2004», протокол II – «HR-NBL-1/ESIOP») із використанням цитостатиків в середньовисоких дозах (вінкристин, іфосфамід, циклофосфамід, доксорубіцин, дакарбазин, препарати платини, етопозид). Відмінність цих програм лікування полягає у режимах введення хіміопрепаратів та їх комбінаціях.

Діти групи високого ризику, які отримували лікування за I протоколом, були нами включені до першої групи; за II протоколом – до другої групи. Розподіл хворих між групами наступний: в першій групі – 29 хворих, у другій – 18.

Клінічні протоколи, які застосовували для лікування дітей, хворих на нейробластоми:

Протокол I:

- Блок N5
- Вінбластин – 3,0 мг/м² (1)
 - Цисплатин – 40 мг/м² (1-4)
 - Етопозид – 100 мг/м² (1-4)
- Блок N6
- Вінкристин – 1,5 мг/м² (1)
 - Дакарбазин – 200 мг/м² (1-5)
 - Іфосфамід – 1,5 г/м² (1-5)
 - Доксорубіцин – 30 мг/м² (6-7)

Протокол II:

- Блок «А»
- Вінкристин – 1,5 мг/м² (1)
 - Карбоплатин – 750 мг/м² (1)
 - Етопозид – 150 мг/м² (1-2)
- Блок «Б»
- Вінкристин – 1,5 мг/м² (1)
 - Цисплатин – 80 мг/м² (1)
- Блок «В»
- Вінкристин – 1,5 мг/м² (1)
 - Етопозид – 150 мг/м² (1-2)
 - Циклофосфамід – 1,05 г/м² (1-2)

У 22 хворих в якості заключного етапу лікування проведено ВДХТ з аутоТСКПК, з них – у 13 тандемна ВДХТ з аутоТСКПК. Троє хворих померли від прогресування хвороби.

Показами до проведення подвійної (тандемної) ВДХТ були: 4 стадія захворювання, N-мус-позитивна форма нейробластоми, ранній рецидив. У 7 пацієнтів тандемна трансплантація призначалась у 1-шу лінію терапії, у 6 дітей тандемна трансплантація проведена у зв'язку із раннім місцевим рецидивом нейробластоми як заключний етап лікування на тлі вираженого клінічного ефекту (зменшення розмірів утворення за даними КТ), після 4 курсів терапії 2-ї лінії (топотекан, доксорубіцин, вінкристин). Збір аутологічних СКПК проводився після комбінованої стимуляції (цитостатик + колонієстимулюючий фактор) на апараті Frezenius AS 104, ASTEC 204. У 70% пацієнтів, яким проводилась мобілізація СКПК, було отримано достатню для проведення тандемної трансплантації кількість CD34+ клітин (> 6,0×10⁶/кг).

У всіх пацієнтів перший елемент тандемної ВДХТ був стандартним: бусульфан 16 мг/кг перорально (-6; -5; -4; -3 день), мелфалан 140 мг/м² внутрішньовенно (-2 день). Як підготовка до ВДХТ призначалась деконтамінація із застосуванням антибактеріальних, протівірусних, протигрибкових засобів, проводилась профілактика судом та пневмоцистної інфекції. Трансфузія СКПК виконувалась на день «0» шляхом внутрішньовенної інфузії свіжорозмороженого лейкоконцентрату у дозі 2,9-4,3×10⁶ CD34+ клітин на кілограм маси пацієнта. Трансфузія аутологічних СКПК, що проводилась після премедикації із застосуванням антигістамінних препаратів та кортикостероїдів, проходила без ускладнень.

В якості другого елемента тандемної трансплантації застосовувався наступний режим хіміотерапії: топотекан 2,0 мг/м²/день внутрішньовенно (-8; -7; -6; -5 день), циклофосфамід 60 мг/кг/день внутрішньовенно (-5; -4; -3 день). Трансфузія СКПК проводилась на день «0» шляхом внутрішньовенної інфузії свіжорозмороженого лейкоконцентрату в дозі 3,0-7,0×10⁶ CD34+ клітин на кілограм маси пацієнта. Другий елемент було проведено з інтервалом 2,1 міс (1,8-3,0 міс).

Після проведення першого елемента ВДХТ у всіх пацієнтів спостерігалась лейкопенія та тромбоцитопенія IV ступеня. Фебрильна нейтропенія спостерігалась у 8 із 13 пацієнтів та тривала від 1 до 7 днів. Лейкоцитарний енграфт було досягнуто на +9 – +12 день, тромбоцитарний – на +12 – +34 день.

При проведенні другого елемента ВДХТ у однієї пацієнтки мала місце нейротоксичність, проявами якої були періодичні короточасні клоніко-тонічні судоми. Хіміотерапію було перервано достроково (отримала 2/3 дози циклофосфаміду та повну дозу топотекану). У цієї дитини на тлі проведення ПХТ раніше уже спостерігалися короточасні епізоди дезорієнтації та агресивної поведінки, з приводу чого вона отримувала седативну терапію. Інші хворі перенесли ВДХТ без особливостей. У всіх спостерігалась лейкопенія та тромбоцитопенія IV ступеня, оральний мукозит різного ступеня вираженості. Фебрильна нейтропенія спостерігалась у 4 із 13 пацієнтів, тривалість її коливалась від 1 до 7 днів. Лейкоцитарний енграфт досягнуто на +9 – +11 день, тромбоцитарний – на +12 – +22 день.

Достовірної різниці по строках відновлення лейкоцитарного та тромбоцитарного ростка кровотворення, тривалості нейтропенії, різниці у трансфузійній підтримці після першого та другого елементів ВДХТ не виявлено. Однак слід зауважити, що після першого елемента ВДХТ кількість днів нейтропенії III-IV ступеня у всіх 13 пацієнтів становила 10 днів, а після другого – 19.

Продовження на стор. 60.

Г.І. Климнюк, к.м.н., Е.В. Шайда, к.м.н., С.В. Павлик, к.м.н., О.Й. Іжовський, к.м.н., О.В. Білоконь, Н.М. Храновська, к.б.н., О.М. Грабовий, д.м.н., професор, О.В. Скачкова, к.б.н., В.Н. Жукова, В.М. Нечваль, Національний інститут раку, м. Київ

Сучасні підходи до лікування нейробластоми у дітей

Продовження. Початок на стор. 58.

Кількість перелитих доз тромбоконцентрату становила 35 та 50 відповідно, перелитих доз еритроцитарної маси – 5 та 17.

На сьогодні 6 пацієнтів померли від прогресування захворювання; 3 дітей отримують лікування з приводу рецидиву, що виник в ранній термін після тандемної трансплантації; 6 хворих знаходяться в стадії ремісії і продовжують лікування (запланована променева терапія, оперативне втручання, 13-цис-ретиноєва кислота).

Проведено порівняльний аналіз загальної та безрецидивної виживаності хворих на нейробластоми дітей з групи високого ризику, яким було проведено ВДХТ з аутологічною ТСКПК. Загальна виживаність хворих, яким було проведено тільки один елемент ВДХТ з аутологічною ТСКПК, становить 44,4, безрецидивна – 38,5%. Загальна виживаність пацієнтів, яким було проведено подвійну (тандемну) ВДХТ з аутологічною ТСКПК, складає 69,2%, безрецидивна – 46,8%. Різниця статистично достовірна, $p=0,02$ (рис. 3).

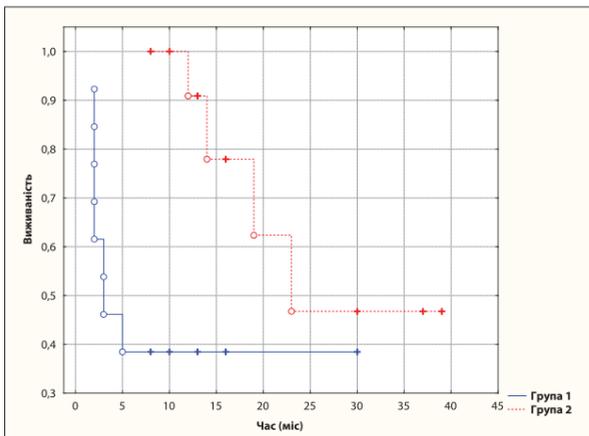


Рис. 3. Безрецидивна виживаність трансплантованих хворих, $p=0,02$

Група 1 – хворі, що отримали один елемент ВДХТ з аутологічною ТСКПК
Група 2 – хворі, що отримали тандемну ВДХТ з аутологічною ТСКПК

Простежено віддалені результати лікування хворих на нейробластоми дітей з групи високого ризику, які представлені на рисунках 4 та 5 (виживаність хворих оцінювалась за статистичним методом Каплана-Мейера). Впровадження нових прогностичних критеріїв та рання інтенсифікація лікування дозволили у 47 дітей з групи високого ризику, досягти безпосередньої ефективності лікування (добра та дуже добра часткова відповідь) у 70,1% випадків. Залежно від використаної терапевтичної програми загальна виживаність в першій групі становила 63,0%, у другій – 75,0%.

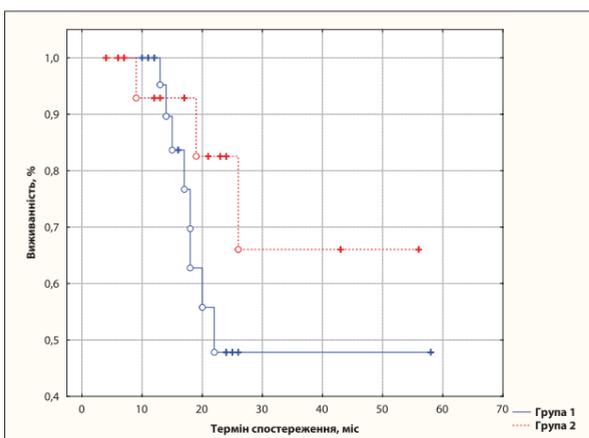


Рис. 4. Загальна виживаність хворих групи високого ризику залежно від протоколу лікування, $p=0,06$

Група 1 – хворі, що отримали лікування за I протоколом
Група 2 – хворі, що отримали лікування за II протоколом

Також нами було проаналізовано безрецидивну виживаність в двох групах. В першій групі, яка отримала лікування за I протоколом, вона становила 51,0%, в другій, пацієнти якої лікувались за II протоколом, – 74,0% хворих.

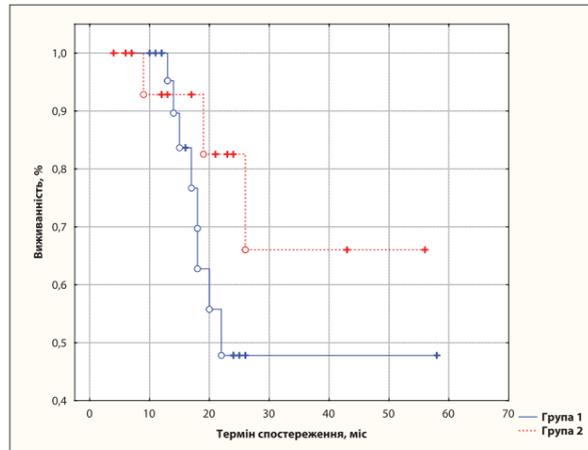


Рис. 5. Безрецидивна виживаність хворих групи високого ризику залежно від протоколу лікування, $p=0,08$

Група 1 – хворі, що отримали лікування за I протоколом
Група 2 – хворі, що отримали лікування за II протоколом

Простежено залежність результатів лікування 47 дітей з групи високого ризику від віку дитини на момент встановлення діагнозу. Загальна виживаність хворих віком до 1 року (вважається фактором сприятливого прогнозу) становить 70,1%, в той час як після року – 35,3% (фактор несприятливого прогнозу) (рис. 6).

Також нами було проаналізовано виживаність пацієнтів групи високого ризику залежно від наявності у них N-тус ампліфікації. Загальна виживаність N-тус-негативних хворих становила 5,8%, N-тус-позитивних – 37,1% (рис. 7).

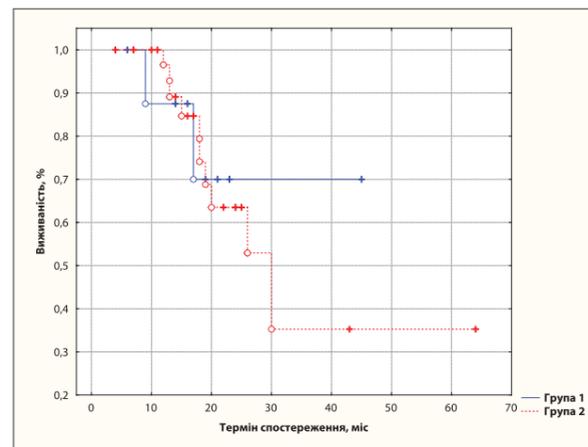


Рис. 6. Загальна виживаність хворих залежно від віку на момент встановлення діагнозу, $p=0,92$

Група 1 – діти віком до 1 року
Група 2 – діти віком від 1 року

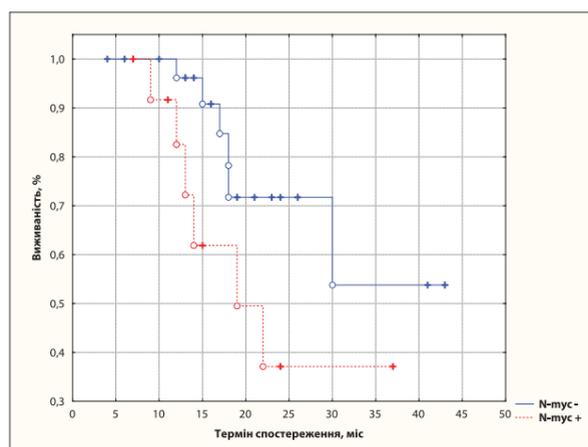


Рис. 7. Загальна виживаність хворих залежно від N-тус ампліфікації, $p=0,03$

Група 1 – N-тус-позитивні хворі
Група 2 – N-тус-негативні хворі

Нами було проведено аналіз безрецидивної виживаності хворих на нейробластоми залежно від рівня експресії гена GSTP1. Для цього всі пацієнти з нейробластомами були розподілені на 2 групи за рівнем експресії гена GSTP1 (високий та низький рівень експресії) згідно з оптимальним критерієм, визначеним за допомогою ROC-аналізу. Встановлено, що високий рівень експресії

гена GSTP1 асоційований з достовірним зниженням показника безрецидивної виживаності хворих на нейробластоми незалежно від статусу гена MYCN та стадії захворювання (рис. 8).

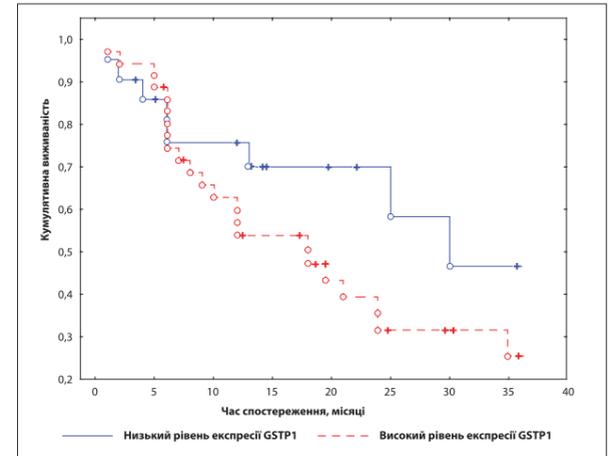


Рис. 8. Безрецидивна виживаність дітей, хворих на нейробластоми, залежно від рівня експресії гена GSTP1 у клітинах пухлини

Показник 2-річної безрецидивної виживаності у групі хворих на нейробластоми з низьким рівнем експресії гена GSTP1 становив 71%, тоді як у групі пацієнтів з високим рівнем експресії – лише 38% ($p=0,042$).

Отже, результати наших досліджень показали, що рівень експресії гена GSTP1 є важливим фактором прогнозування перебігу нейробластоми незалежно від стадії захворювання та статусу гена MYCN.

Одержані результати свідчать про перспективність подальших досліджень рівня експресії гена GSTP1 в якості прогностичного маркера перебігу нейробластоми. У разі підтвердження отриманих результатів на більшій когорті пацієнтів цей маркер може бути рекомендований для включення в систему стратифікації дітей, хворих на нейробластоми, за групами ризику, що в подальшому дозволить індивідуалізувати лікування цієї патології та суттєво покращити його ефективність.

В дослідженні доведено, що хворі групи високого ризику, у яких діагностовано позитивний N-тус онкоген, мають набагато гірший прогноз порівняно з пацієнтами, у яких цей маркер відсутній. Загальна виживаність N-тус-негативних хворих становить 49,8%, N-тус-позитивних – лише 24,3%, розбіжності статистично достовірні ($p=0,03$). Також доведено, що II протокол, запропонований для лікування дітей, хворих на нейробластоми з групи високого ризику, в нашому дослідженні виявився ефективнішим, ніж I протокол. Частота досягнення довгострокової ремісії становить 75,0 та 63,0% хворих відповідно.

За результатами ретроспективного аналізу перебігу захворювання та виживаності дітей хворих на нейробластоми, що отримували лікування у відділенні дитячої онкології НІР в 2007-2012 рр., загальна 5-річна виживаність в групі високого ризику становила всього 30,4%. Таким чином, за рахунок застосування нових лікувальних методик загальна виживаність хворих групи високого ризику (пацієнти з вкрай несприятливим прогнозом) збільшилась майже вдвічі.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити такі висновки. Проведення подвійної (тандемної) ВДХТ з аутологічною ТСКПК для лікування нейробластоми у дітей можливе. Токсичність другого етапу тандемної трансплантації була вищою, співрозмірною із дозами отриманих препаратів, однак не перевищувала очікувану. Впровадження цієї методики статистично достовірно дозволяє підвищити загальну виживаність трансплантованих хворих на 24,8%, безрецидивну – на 8,3%. Отримані дані є обнадійливими і потребують подальших досліджень на більшій групі хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.

Б.М. Гуля, головний лікар Житомирського обласного онкологічного диспансеру; **І.В. Міщеряков**, завідувач хірургічного відділення Житомирського обласного онкологічного диспансеру; **А.В. Степаненко**, лікар-онкохірург хірургічного відділення Житомирського обласного онкологічного диспансеру; **О.В. Пономарьов**, лікар-онкохірург хірургічного відділення Житомирського обласного онкологічного диспансеру; **І.В. Парій**, лікар УЗД; **А.В. Васянович**, завідувач відділення №5 Житомирського обласного патологоанатомічного бюро

Клінічне спостереження пігментної меланоми тонкої кишки

Меланома (синоніми: злоякісна меланома, меланобластома, меланокарцинома, меланоцитома, невокарцинома, меланомалінома) є однією з найбільш злоякісних пухлин людини, яка розвивається, як правило, з клітин, що синтезують пігмент меланін. Термін «меланома» походить від грецького melas, melanos (темний, чорний), хоча існує й безпігментний варіант меланоми. Найчастіше меланома вражає шкіру (70-87,1%), око (5-7%) [3, 5-7], зовнішні статеві органи – вульву, піхву – у жінок та статевий член – у чоловіків (2,7-5,6%) [3, 8], пряму кишку (1,0-5,6%) [3, 9] та інші локалізації – м'які мозкові оболонки головного та спинного мозку та інші органи – 0,2% [3].

Цікаво, що меланома була відома медикам ще у глибоку давнину, але за даними О.П. Шанина [5], тільки в 1864 р. R. Virchow виділив меланому як самостійну злоякісну пухлину. При цьому М.М. Нівінська [3] вважає, що термін «меланома» був уперше сформульований Carswell ще в 1838 р.

Згідно з матеріалами 6-го всевітнього засідання міждисциплінарних центрів з лікування меланоми (2012) [2], щорічно у світі на меланому захворюють близько 160 тис. осіб, з них близько 48 тис. за рік помирають. Практично в усіх країнах світу зберігається тенденція до росту захворюваності на меланому, кількість випадків якої за останні 20 років збільшилась у 4 рази [2]. Небезпечним ускладненням меланоми є її раннє метастазування в регіонарні лімфатичні вузли та віддалені органи, а також низька чутливість до хіміо- та променевої терапії.

У зв'язку з тим, що меланома розвивається з клітин, які синтезують пігмент меланін – меланобластів, – вона може зустрічатись в усіх органах і тканинах. Меланобласти – це клітини нейроектодермального походження, які походять з різних джерел: з нервової пластинки (меланобласти епітелію сітківки) та з гангліонарних гребінців (меланобласти судинної оболонки ока, мозкових оболонок, дерми). В якості гетеротопічних меланобластів зустрічаються в тканинах наднирників, кишечника, носоглотки, вуха, гортані, ока, печінки, жовчного міхура, жовчних протоків, слинних залоз, селезінки, сечовивідних шляхів, статевого члена, очеревини, нервів. Цим можна пояснити порівняно рідку ектопічну локалізацію меланоми в цих органах [1].

Меланома шлунково-кишкового тракту зустрічається досить рідко, переважно в стравоході, тонкій та прямій кишці. Клінічно меланома тонкої кишки проявляється ознаками кишечної кровотечі, анемією, непрохідністю тонкого кишечника. Ця пухлина характеризується переважно швидким ростом, причому вона може бути як одиночною, так і множинною, з виникненням перфорації стінки кишки та розвитком перитонеального меланоматозу і перитоніту, раннім метастазуванням у лімфатичні вузли брижі тонкої кишки [5].

Основним методом лікування меланоми тонкого кишечника є хірургічний – радикальна резекція кишки разом з пухлиною.

На жаль, при аналізі літературних даних нам не вдалося знайти описів клінічних випадків первинної меланоми тонкого кишечника, тому дозволяємо поділитись інформацією про недавній випадок цієї рідкісної форми меланоми у пацієнта, за яким ми спостерігали у Житомирському обласному онкологічному диспансері.

Хворий С., 50 років, поступив до хірургічного відділення Житомирського обласного онкологічного диспансеру (ЖООД) 2.11.2015 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, анемію, схуднення, періодичні темні випорожнення. З анамнезу захворювання: хворіє з червня 2014 р., коли вперше з'явилися темні випорожнення та знизився гемоглобін до 42 г/л. Хворий обстежувався в ЦРЛ, обласних лікувально-діагностичних закладах, але причину анемії виявлено не було. Протягом 16 міс хворий за місцем проживання неодноразово лікував анемію народними методами, отримував препарати заліза, але стан не покращився, і 21.10.2015 хворий поступив до хірургічного відділення відділкової лікарні станції Коростень зі скаргами на виражену загальну слабкість, біль внизу живота, зниження гемоглобіну до 38 г/л. Хворому проведено 5-разове переливання однокрупної еритроцитарної маси, протианемічна терапія. Після покращення загального стану він був направлений до ЖООД.

При огляді в ЖООД: хворий зниженого харчування, шкіра бліда, патологічних новоутворень на шкірі та слизових не виявлено, живіт м'який, болючий при пальпації в гіпогастральній ділянці, де пальпується щільна, обмежено рухома болюча пухлина без чітких меж, діаметром до 11 см, при ректальному обстеженні в ампулі прямої кишки сліди темного калу.

Результати обстеження:

УЗД органів черевної порожнини (ОЧП): В гіпогастральній ділянці визначається tumor з нерівним чітким контуром на 2/3 солідної структури, з ділянками підвищеної щільності розмірами 11,0×5,6×9,3 см, в центрі пухлини визначається деформований просвіт кишки з перистальтичними рухами рідини, поруч з пухлиною візуалізується лімфатичний вузол з частково збереженою структурою розмірами 1,3×1,1 см. Висновок: УЗ-ознаки tumor тонкого кишечника з mts в поодинокі лімфовузли брижі, гепатомегалії, дифузних змін паренхіми печінки.

ФКС: Органічних змін в товстому кишечнику не виявлено.

ЕФГДС: Еритематозна гастропатія.

Рентген-дослідження органів грудної порожнини: без патологічних змін.

УЗД ОМТ: УЗ-ознаки хронічного простатовезикуліту, локального фіброзу простати; сечовий міхур не змінений.

КТ ОЧП з в/в підсиленням: на рівні дистальних петель тонкої кишки визначається нерівномірне циркулярне потовщення її стінки до 12,3-29,3 мм з посиленим накопиченням контрасту, протяжністю умовно до 101 мм, збільшені 7-9 мезентеріальних

лімфатичних вузлів розмірами від 11×10 до 12,4×10,6 мм з посиленим накопиченням контрасту. Висновок: КТ-ознаки об'ємного утворення тонкої кишки (Са? GIST? Лімфома?) з ознаками локальної неопластичної інвазії, аденопатія мезентеріальних лімфатичних вузлів вторинного генезу.

Лабораторні показники:

Загальний аналіз крові: Hb – 87 г/л, еритроцити – $3,28 \times 10^{12}/л$, КП – 0,8, Ht – 35 %, тромбоцити – $273,2 \times 10^9/л$, лейкоцити – $7,9 \times 10^9/л$: паличкоядерні – 9%, сегментоядерні – 67%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 14%, моноцити – 9%; токсогенна зернистість нейтрофілів; анізоцитоз, пойкилоцитоз, анізохромія еритроцитів; ШОЕ – 35 мм/год.

Загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма в межах норми.

Висновок терапевта: Анемія важкого ступеню. Синусова тахікардія. СН 0 ст.

Після 3-денної передопераційної підготовки (фізрозчин 200 мл + суфер 10,0 в/в; фізрозчин 400 мл + глутаргін 40% – 5,0 в/в; розчин Рінгера 400 мл + коргліконт 0,06% – 0,5 мл в/в; реосорбілакт 200 мл в/в; феррум-лек 4,0 в/м) було проведено в/в вливання 283 мл однокрупної еритроцитарної маси. Хворий С. був прооперований в плановому порядку 5.11.2015 р.

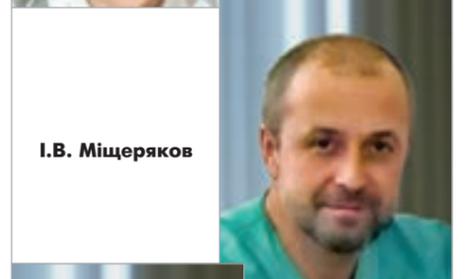
Під час операції після середньої лапаротомії виявлено пухлину, яка виходить зі стінки тонкої кишки на відстані 20 см від зв'язки Трейця, чорного кольору, з ознаками розпаду. Пухлина виходить за межі кишки, проростає в навколишні тканини, інфільтрує парієтальну очеревину, брижу сигмовидної кишки; збільшені лімфатичні вузли брижі тонкої кишки діаметром до 1 см; на відстані 60 см дистальніше в стінці тонкої кишки виявлено ще одну пухлину чорного кольору 0,8 см у діаметрі, що не проростає в серозну оболонку кишки; видимих віддалених mts під час ревізії ОЧП та ОМТ не виявлено; у порожнині малого тазу виявлено біля 200 мл прозорого випоту, який було евакуйовано та відправлено на цитологічне дослідження. Результат цитологічного дослідження: пухлинних клітин не виявлено. Ділянки тонкої кишки з пухлинами мобілізовано та резецировано з дотриманням критеріїв радикальності хірургічного втручання, накладено 2 тонко-тонкокишечних анастомози «бік-в-бік», встановлено трубчасті дренажі до анастомозів та в малий таз, черевну порожнину зашито пошарово з накладанням внутрішньошкірного шва.

Вигляд макропрепарату представлений на рис.1.

На розрізі: циркулярна пухлина тонкої кишки чорного кольору довжиною 12 см



Б.М. Гуля



І.В. Міщеряков



А.В. Степаненко

з інвазією всіх шарів стінки кишки, щільної консистенції (рис. 2); в брижі тонкої кишки 4-5 збільшених лімфатичних вузлів чорного кольору щільної консистенції, найбільший з них діаметром близько 1 см.

Патогістологічний висновок: Злоякісна пігментна меланома тонкої кишки з проростанням всієї стінки кишки; по краях резекції кишки пухлинних елементів не виявлено (рис. 3,4); метастаз пігментної меланоми в лімфатичний вузол; метастаз пігментної меланоми в підслизовий шар та м'язову оболонку тонкої кишки (рис. 5,6).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Дренажі видалено на 2 добу п/о періоду, хворий виписаний додому на 7 добу після операції, консультований хіміотерапевтом ЖООД, рекомендовано провести неоад'ювантні курси ПХТ та імунотерапії з наступним диспансерним спостереженням за хворим.

Висновки

Хоча меланома тонкої кишки є досить рідкісним захворюванням, проте про нього не слід забувати при обстеженні хворих з хронічними анеміями та шлунково-кишковими кровоточками неясної етіології.

Література

1. Богданович Н. Меланома. Етіологія, патогенез, патологічна анатомія // ММЭ. – М.: Советская энциклопедия, 1967. – С. 814-817.
2. Кукушкина М.Н., Коровин С.И., Паливец А.Ю. Меланома кожи: современный взгляд на скрининг, диагностику и лечение (по материалам 8-го конгресса Европейской ассоциации дерматоонкологов и 6-го всемирного засідання міждисциплінарних центрів по ліченню меланоми і рака шкіри) // Клиническая онкология. – 2012. – № 8. – С. 24-27.
3. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланом. – М.: Медицина, 1970. – 183 с.
4. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. – Мн.: Беларусь. – 2000. – 221 с.
5. Шанин А.П. Меланома // БМЭ. – М.: Советская энциклопедия, – 1960. – Изд. 2-е. – Т. 17. – С. 938-950.
6. Clemmens J. Statistical studies in aetiology of malignant neoplasms. Review and results // Munksgaard. Copenhagen. – 1965.
7. Holcik L. Neoplasma // Sofia. – 1963. – P. 10, 5, 547.
8. Jorgsholm B., Engdahl L. Acta Radiol. – 1955. – P. 44, 4, 317.
9. Raven R. Acta Unio intern. contre cancerum. – 1953. – P. 9, 4, 826.



Рис. 1. Вигляд макропрепарату



Рис. 2. Циркулярна пухлина тонкої кишки на розрізі

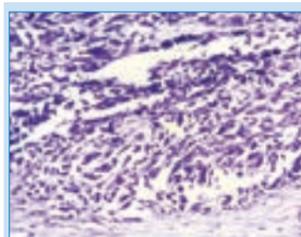


Рис. 3-4. Препарат: злоякісна меланома тонкої кишки з проростанням всієї стінки кишки

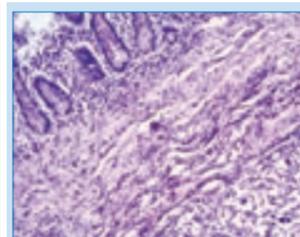
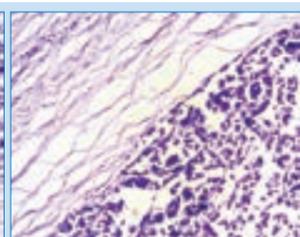


Рис. 5-6. Препарат: метастаз пігментної меланоми в стінку тонкої кишки

Анемия, индуцированная химиотерапией: современные пути коррекции

Убольных со злокачественными новообразованиями анемия является одним из наиболее распространенных синдромов. В группе онкологических пациентов она часто сочетается с функциональным или абсолютным дефицитом железа. Результаты международных исследований демонстрируют значимость использования для коррекции анемии внутривенных форм препаратов железа в сочетании с эритропоэтинами (ЭПО). В это же время существуют доказательства эффективности применения при функциональном дефиците внутривенных форм препаратов железа в монотерапии.

Развитие анемического синдрома у онкологических больных часто связано с одновременным воздействием нескольких факторов, таких как угнетение кроветворения, острая и хроническая кровопотеря, гемолитическая болезнь и коагулопатия, нарушение функции почек, мальабсорбция, неадекватное парентеральное питание, метастатическое поражение костного мозга и др. Одной из наиболее распространенных причин анемии, развивающейся у онкологических пациентов, является миелосупрессивное воздействие цитостатиков.

По данным одного из наиболее объемных исследований, посвященных изучению этого вопроса (ECAS, 2004), включившего 15 000 пациентов с различными новообразованиями, у 39% из них наблюдалось снижение содержания гемоглобина (Hb) <120 г/л. В последующие 6 мес лечения анемия среднетяжелой (Hb 80-100 г/л) и тяжелой (Hb 65-80 г/л) степени развивалась у 68% онкологических пациентов и у 88% больных, получавших химиотерапию (ХТ). Миелосупрессивный эффект цитостатиков может накапливаться при повторных циклах ХТ, что приводит к постепенному нарастанию анемии. Так, в этом же исследовании частота анемии увеличилась с 19,5% после первого цикла ХТ до 46,7% после пятого.

Анемия, развивающаяся при любом заболевании, связана с закономерным ухудшением качества жизни пациентов и отрицательно влияет на комплайенс. Однако у онкологических пациентов ее развитие сопряжено с дополнительными серьезными рисками. В течение последнего десятилетия был накоплен внушительный объем данных, свидетельствующих о непосредственном влиянии анемии на ухудшение показателей выживаемости онкологических больных. По данным анализа 40 публикаций, проведенного J.J. Caro и соавт. (2001), средний ежегодный риск смерти онкологических больных с анемией на 65% выше, чем у больных без анемии, и зависит от локализации опухоли (19% — при раке легкого, 47% — при раке простаты, до 75% — при злокачественных опухолях головы и шеи). Данное исследование позволило признать анемию независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость онкологических больных.

Согласно современным данным, клиническими последствиями анемии в онкологии являются снижение эффективности химио- и лучевой терапии, повышение агрессивности роста опухоли и увеличение риска развития сопутствующих заболеваний. Низкий уровень гемоглобина, развивающийся у пациентов в процессе лечения, затрудняет проведение запланированного количества циклов ХТ, вынуждает снижать дозы химиопрепаратов и увеличивать интервалы между курсами. Гипоксия опухоли приводит к снижению эффективности цитостатиков, порождает нестабильность генома раковых клеток и селекцию резистентных клонов, увеличивает продукцию факторов, стимулирующих неоангиогенез.

Наиболее точным тестом для выявления абсолютного или функционального дефицита железа (при условии отсутствия у пациента воспалительного процесса) считается концентрация сывороточного ферритина. Дефицит железа в латентной стадии не сопровождается развитием анемии, однако, если его запасы не будут быстро восполнены, со временем железodefицитная анемия разовьется. При наличии у пациента клинических признаков анемии следует проверить содержание железа, ферритина и общую железосвязывающую способность сыворотки крови. Дефицит железа наблюдается у 32-60% онкологических больных с анемией.

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома в онкологии было переливание донорской эритроцитарной массы. Этот подход используется и сегодня при необходимости быстрого повышения уровня гемоглобина, однако он обладает множеством побочных эффектов и, по данным американских авторов, существенно увеличивает риск тромбоэмболии и смерти.

Согласно рекомендациям NCCN (2014), при абсолютном дефиците железа (ферритин <30 нг/мл, насыщение трансферрином <20%) назначают препараты железа курсом

длительностью 4 недели. При более высоком уровне ферритина и степени насыщения трансферрина следует предполагать функциональный дефицит железа (ферритин 30-800 нг/мл и насыщение трансферрином 20-50%). В таких случаях целесообразно применение препаратов железа в комбинации с ЭПО. При уровне ферритина >300 нг/мл и степени насыщения трансферрина >20% во введении препаратов железа нет необходимости. Кроме того, не рекомендуется вводить препараты железа пациентам с признаками активной инфекции. Целевой уровень гемоглобина при лечении анемии не должен превышать 12,0 г/дл (120 г/л).

Эксперты FDA считают возможным применение стимуляторов эритропоэза только для лечения анемии, вызванной ХТ. По завершении курса ХТ эти препараты следует отменить. Рекомендации основаны на большом массиве доказательных данных, накопленных к настоящему времени, и касаются терапии анемического синдрома у онкологических больных. В ряде исследований доказано, что совместное применение внутривенных форм препаратов железа и ЭПО у пациентов с анемией, индуцированной противоопухолевым лечением, позволяет быстрее достичь повышения уровня гемоглобина, обеспечивает уменьшение необходимости в гемотрансфузиях и улучшает качество жизни по сравнению с монотерапией ЭПО или их сочетанием с пероральными формами препаратов железа.

Интересные данные были получены М. Hedenus и соавт. (2007), которые в своем исследовании оценили не только гематологический ответ, но и количество ЭПО, необходимых для коррекции анемии. Было установлено, что добавление внутривенных форм препаратов железа к ЭПО снижает расход последнего в среднем на 25% по сравнению с данными контрольной группы пациентов, получавших монотерапию стимуляторами эритропоэза.

В 2008 г. L. Bastit и соавт. опубликовали результаты крупного (n=396) открытого рандомизированного исследования III фазы. Пациенты с исходным уровнем Hb <105 г/л и насыщением трансферрина >15% получали лечение ЭПО; одновременно пациентам в исследуемой группе дополнительно внутривенно вводили сахарат железа (1 р/нед), в контрольной группе использовали пероральные формы препаратов железа или вообще их не применяли. Частота гематологического ответа в группе, внутривенно получавшей сахарат железа, составила 86% по сравнению с 73% в контрольной. Дополнительно оценивалась потребность в заместительных гемотрансфузиях, которая достоверно различалась в группе комбинированного лечения и группе контроля (9% и 20% соответственно, p=0,005).

В исследовании Н.Т. Steinmetz и соавт. (2010) оценивалась эффективность терапии анемии более чем у 300 онкологических больных при дифференцированном применении ЭПО, внутривенной формы препарата железа или их сочетания. Повышение концентрации Hb было отмечено у 56% больных, получавших только ЭПО, у 56% больных с исходной нормохромной анемией, получавших только внутривенный препарат железа, а также у 73% больных с исходной гипохромной анемией, внутривенно получавших только препарат железа. Вместе с тем повышение Hb было отмечено у всех пациентов в группе комбинированного лечения.

Пероральный прием препаратов железа обычно малоэффективен: быстрого результата не наблюдается в условиях сохраняющихся факторов, вызвавших анемию у онкологического больного. В связи с этим парентеральное введение препаратов железа приобретает основное клиническое значение, поскольку позволяет доставлять микроэлемент в достаточном количестве, минуя нарушенные метаболические пути.

В некоторых публикациях указана возможность достижения целевого уровня Hb и снижения потребности в гемотрансфузиях у онкологических больных с анемией при использовании только внутривенных форм железа. Так, в 2010 г. P. Dangsuvan и соавт. опубликовали результаты локального исследования (n=44), в котором сравнивалась эффективность внутривенного введения сахарата железа и пероральных форм препаратов железа у пациентов

с анемией на фоне ХТ без дополнительного введения ЭПО. Потребность в заместительных гемотрансфузиях в группе внутривенного применения сахарата железа составила 22,7% по сравнению с 63,6% в группе, получавшей препарат железа перорально.

Современные американские и европейские рекомендации (NCCN, ESMO), посвященные лечению анемического синдрома у онкологических больных, указывают на обязательное использование внутривенных форм препаратов железа. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что внутривенное введение препаратов железа позволяет увеличить частоту ответа на терапию ЭПО с 25-70 до 68-93%. Назначение ЭПО в сочетании с препаратами железа обязательно при уровне ферритина <100 мкг/л и/или насыщении трансферрина <20%.

Несмотря на разнообразие пероральных форм, для внутривенного введения используют только некоторые химические соединения железа. Все они являются собой сферические железо-углеводные коллоидные комплексы, включающие железо-(III)-оксигидроксидное ядро, сходное по структуре с ферритином, покрытое углеводной оболочкой, которая придает комплексу стабильность и замедляет выделение железа. От молекулярной массы и стабильности железосодержащего комплекса, а также от состава оболочки зависят эффективность и переносимость внутривенных форм препаратов железа. Глюконаты имеют низкую молекулярную массу, наименее стабильны и быстрее высвобождают железо: период полувыведения составляет 1 ч. Декстраны имеют большую молекулярную массу и являются наиболее стабильными, однако, по данным G.R. Bailie и соавт. (2005), чаще всего вызывают аллергические реакции, в том числе анафилактический шок. Содержащие сахарозу соединения железа (сахараты) имеют средний период полувыведения (5,3 ч) и значительно реже вызывают аллергические реакции. Сахарат и карбоксимальтозат железа в настоящее время чаще всего используют при коррекции анемии у онкологических больных, получающих ХТ.

Активный компонент сахарата железа состоит из многоядерных центров железа (III) гидроксида, окруженных снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Масса комплекса отражает среднюю молекулярную массу (около 43 кДа), что является достаточно высоким показателем и препятствует его выделению почками. Многоядерный центр железа имеет структуру подобную структуре центра ферритина, который является физиологическим железосодержащим протеином. Комплекс был разработан для обеспечения контролируемого усвоения железа, его транспортировки и сохранения в организме трансферрина и ферритина. После внутривенного введения железо из комплекса захватывается преимущественно печенью, селезенкой и костным мозгом. На втором этапе железо используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих ферментов или хранится в печени в виде ферритина. Сахарат железа (Суфер) доказал свою эффективность в клинических ситуациях, сопровождающихся необходимостью быстрого восполнения железа (в том числе при тяжелой постгеморрагической анемии), как в монотерапии, так и в сочетании со стимуляторами эритропоэза.

В условиях дефицита железа назначение заместительной терапии является основой патогенетического лечения анемии. Использование внутривенных форм препаратов железа эффективно как при абсолютном, так и функциональном его дефиците. Сахарат железа является одним из эффективных соединений, которое может применяться у онкологических больных, у которых дефицит железа развивается на фоне противоопухолевой терапии.

Целевой уровень гемоглобина при лечении анемии не должен превышать 120 г/л. Его достижение сопровождается улучшением качества жизни пациентов и, вероятно, результатов противоопухолевого лечения.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Катерина Котенко



СУФЕР®

Sufer®

**ЗАЛІЗА (III)-ГІДРОКСИД
САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС**
без декстрану¹

Fe

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА
*для швидкої клінічної
і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну*

**В 2 рази
швидше**

*у порівнянні з іншими
формами препаратів заліза²*



ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua



Лідер ринку
інфузійних препаратів
України



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Антианемічні засоби для парентерального введення. **Препарати заліза.** Код АТС. В03А С02. **ПОКАЗАННЯ.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоєтином); при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи краплинно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне краплинне введення. Суфер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії і небезпеку попадання розчину в навколишній простір. Внутрішньовенне струмінне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалізної системи, суворо дотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. **ПОБІЧНА ДІЯ.** Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезія; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції біль і набряк. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ЛІТЕРАТУРА:** 1. Інструкція з медичного застосування препарату «СУФЕР®». 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Nuaim L., Saddique A., Abotabib Z., Khashoggi T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy// Eur.J. of Obstetr. and Gynecol. and Repr.Biol.- 1996.-Vol. 69.-P.121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМ03 України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медія».

СЕЙЧАС ВОЗМОЖНО
УМЕНЬШИТЬ
ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ*

КАК НИКОГДА
ПРЕЖДЕ¹⁻⁴



 **ДЖАКАВИ**
руксолитиниб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ) В МИРЕ^{1, 2, 5, 6}

***Достоверно снижает проявление симптоматики болезни, уменьшает спленомегалию, улучшает показатели качества жизни и повышает выживаемость¹⁻⁴**

Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющих доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДЖАКАВИ. Важно:** перед назначением препарата ознакомьтесь с полной информацией по назначению препарата. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 мг, 15 мг или 20 мг руксолитиниба. **Показания к применению:** лечение заболеваний, связанных со спленомегалией, или симптомов первичного миелофиброза (также известного как хронический идиопатический миелофиброз) у взрослых пациентов, миелофиброза, который развился на фоне истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Побочные реакции:** Очень часто (>10%): Инфекции мочевыводящих путей, анемия, тромбоцитопения, увеличение массы тела, нейтрофилия, гиперхолестеринемия, кровотечения (любые кровотечения, включая внутричерепные кровоизлияния, кровотечения ЖКТ, образование кровоподтеков, носовые кровотечения, кровотечения после проведения процедур, гематурию и другие кровотечения), головокружение, головная боль, повышенный уровень аланин аминотрансферазы, повышенный уровень аспарат аминотрансферазы, образование кровоподтеков. Часто (1-10%): Опоясывающий герпес, метеоризм, кровотечения ЖКТ, внутричерепные кровотечения. **Регистрационное свидетельство:** №UA/13456/01/01, №UA/13456/01/02, №UA/13456/01/03 от 13.02.2014. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Литература: 1. Kantarjian H.M., et al. Ruxolitinib for Myelofibrosis: An Update of Its Clinical Effects // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2013; 6(13): 638-45
2. Deisseroth et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Intermediate and High-Risk Myelofibrosis // *Clin Cancer Res*, 2012; 18(12): 3212-7.
3. Gotlib J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;529-37. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.529
4. Mughal T. I., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes // *International Journal of General Medicine*, 2014; 7: 89-101
5. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml>
6. <http://www.medscape.com/viewarticle/769960>

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство «Новартис Фарма Сервисез АГ»
в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29. Тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.