



№ 1 (42)
лютий 2016 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Онкологія



Доктор медицинских наук,
профессор
Эдуард Стаховский

Развитие хирургических методов в онкоурологии: социальные последствия, отдаленные результаты

Читайте на сторінці **10**



Доктор биологических наук,
профессор
Валерий Орел

Перспективы использования украинских научных разработок в практической медицине

Читайте на сторінці **23**



Доктор медицинских наук,
профессор
Рустем Абызов

Онколарингология: особенности диагностики, лечения и реабилитации

Читайте на сторінці **32**



Доктор медицинских наук,
профессор
Алексей Ковалев

ThomoTherapy — технология, изменившая стандарты лучевой терапии рака

Читайте на сторінці **38**



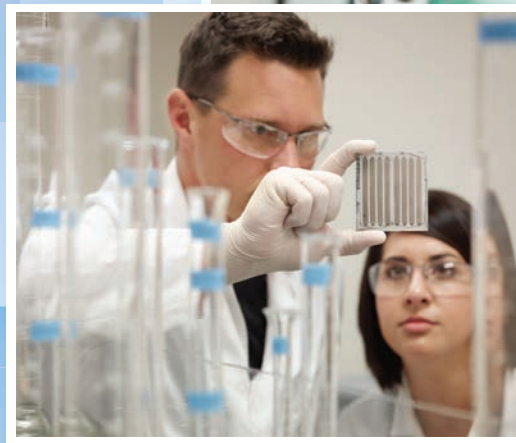
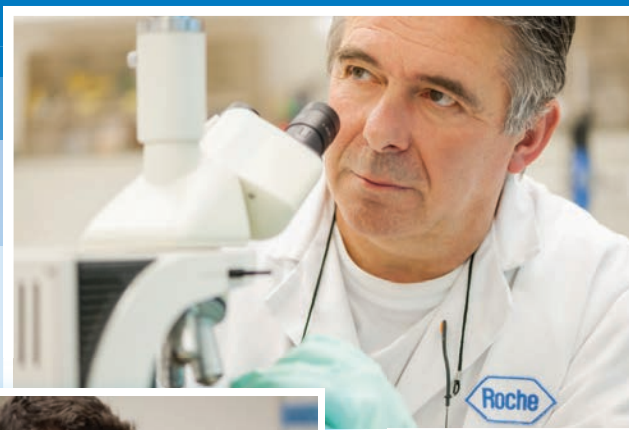
Доктор медицинских наук,
профессор
Николай Велигоцкий

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны. Методики оперативных вмешательств

Читайте на сторінці **42**



Рош в онкологии: персонализированный подход к лечению



Персонализированная медицина*:

- Терапия направленного действия
- Определенная группа пациентов
- Правильное время

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

Газива[®]

Обинутузумаб

Препарат Газива[®] в сочетании с хлорамбуцилом показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), ранее не получавших лечение и имеющих сопутствующие заболевания, что не позволяет проводить терапию на основе флударабина в полных дозах⁴

Герцептин[®]

Трастузумаб

Лечение ранних стадий и метастатического рака грудной железы с гиперэкспрессией HER2, распространенного рака желудка или гастроэзофагеального соединения с гиперэкспрессией HER2⁵

Зелбораф[®]

Вемурафениб

Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600⁶

Кадсила[®]

Трастузумаб эмтансин

Препарат Кадсила[®] применяется у пациентов при HER2-положительном неоперабельном местнораспространенном или метастатическом раке молочной железы в виде монотерапии после предварительной химиотерапии, которая включала трастузумаб и препарат из группы таксанов (отдельно или в комбинации), или при рецидиве заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной терапии, которая включала трастузумаб и препарат из группы таксанов (отдельно или в комбинации)⁷

Кселода[®]

Капецитабин

Лечение рака грудной железы, колоректального рака, рака пищевода и желудка⁸

Мабтера[®]

Ритуксимаб

Лечение неходжкинских лимфом (фолликулярной лимфомы III-IV стадии, CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы), лечение хронического лимфолейкоза⁹

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 заболевания¹⁰

Рекормон[®] 30 000

Эпоэтин бета

Лечение симптоматической анемии у пациентов с солидными опухолями и гематологическими немиелоидными опухолями, которые получают химиотерапию¹¹

Тарцева[®]

Эрлотиниб

Лечение местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (с EGFR-активирующими мутациями для терапии 1-й линии), а также метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином¹²

Эриведж[®]

Висмодегиб

Лечение взрослых пациентов с симптоматической метастатической базально-клеточной карциномой и местнораспространенной базально-клеточной карциномой, которая не отвечает требованиям к проведению хирургического вмешательства или лучевой терапии¹³

1. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин[®] (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. рег. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)
2. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/02/01)
3. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/01/01)
4. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Газива[®] (приказ МЗ Украины №123 от 06.03.2015, серт. о гос. рег. № UA/14232/01/01 от 06.03.2015)
5. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Герцептин[®] (приказ МЗ Украины № 363 от 07.05.2013, серт. о гос. рег. № UA/13007/01/01, № UA/13007/01/02 от 07.05.2013)
6. Инструкция для медицинского применения препарата Зелбораф[®] (приказ МЗ Украины № 254 от 29.03.2013, серт. о гос. рег. № UA/12699/01/01)
7. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Кадсила[®] (приказ МЗ Украины №545 от 07.08.2014 (изменения утверждены приказом №489 от 04.08.2015), серт. о гос. рег. № UA/13770/01/01, UA/13770/01/02 от 07.08.2014)
8. Инструкция для медицинского применения препарата Кселода[®] (приказ МЗ Украины № 490 от 09.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5142/01/01, UA/5142/01/02)
9. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Мабтера[®] (приказ МЗ Украины №976 от 17.11.2011 (изменения внесены приказом №489 от 04.08.2015), серт. о гос. рег. № 400/11-300200000 от 19.12.2014)
10. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Перьета[®] (приказ МЗ Украины № 55 от 20.01.2014, серт. о гос. рег. № UA/13062/01/01 от 20.01.2014)
11. Инструкция для медицинского применения препарата Рекормон[®] 30 000 (приказ МЗ Украины № 570 от 06.09.2011, серт. о гос. рег. № UA/5146/01/04 от 21.04.2015)
12. Инструкция для медицинского применения препарата Тарцева[®] (приказ МЗ Украины № 648 от 05.10.2011, серт. о гос. рег. № UA/5372/01/02, UA/5372/01/03)
13. Инструкция для медицинского применения препарата Эриведж[®] (приказ МЗ Украины №687 от 21.10.2015 г., серт. о гос. рег. № UA/14697/01/01)

* Sowa 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.

000 «Рош Украина»

Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33
тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38(044) 354 30 41
www.roche.ua, ukraine.medinfo@roche.com

UA.ONCO.16.001

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 в 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 пацієнток 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 пацієнток, 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 пацієнток 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 білірубіну 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

Лечение постменопаузального ER/PR-положительного HER2-отрицательного рака грудной железы поздних стадий, прогрессирующего после стандартной терапии: какой препарат предпочитают и за что готовы платить пациентки

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. Прогноз и лечение РГЖ поздних стадий зависят от статуса гормональных (эстрогеновых и/или прогестероновых) рецепторов (ER/PR) и рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), который определяется в опухоли с помощью метода иммуногистохимии. В зависимости от рецепторного статуса РГЖ классифицируется на 4 подтипа: люминальный А (ER+ и/или PR+, HER2-, Ki-67 <14%), люминальный В (ER+ и/или PR+, HER2-, Ki-67 ≥14% или ER+ и/или PR+, HER2+), HER2-положительный (ER-, PR-, HER2+) и тройной негативный (ER-, PR-, HER2+). Чаще всего (более чем в половине случаев) встречается люминальный тип А.

Применение препаратов, воздействующих на ER и HER2, у пациенток с РГЖ ранних стадий позволяет значительно снизить риск рецидива и смерти. Однако вследствие активации альтернативных путей выживания опухолевых клеток к этим препаратам может развиваться резистентность с последующим прогрессированием заболевания. Среди таких путей следует выделить сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR (фосфатидилинозитол-3-киназы / протеинкиназы В / мишени рапамицина млекопитающих), которому отводится важная роль в пролиферации опухолевых клеток и обеспечении резистентности к лечению при РГЖ. Установлено, что ингибирование mTOR может восстанавливать чувствительность клеток РГЖ к гормонам. В исследовании BOLERO-2 добавление ингибитора mTOR эверелимуса к стандартной терапии экзестаном у постменопаузальных пациенток с ER/PR-положительным HER2-отрицательным РГЖ поздних стадий ассоциировалось с увеличением выживаемости без прогрессирования (ВБП). Однако комбинированная терапия сопровождалась побочными эффектами, такими как стоматит, сыпь, патологическая усталость, диарея, тошнота,

сниженный аппетит, потеря веса, кашель, одышка, анемия, гипергликемия и др. Кроме того, в реальной клинической практике приходится учитывать высокую стоимость лечения.

Целью настоящего исследования было выяснить, какое лечение предпочитают постменопаузальные пациентки с ER/PR-положительным HER2-отрицательным РГЖ поздних стадий, прогрессирующим после лечения летрозолом или анастрозолом, а также определить, за какую терапию такие пациентки готовы платить.

Методы и результаты

В исследовании приняли участие 146 пациенток с ER/PR-положительным HER2-отрицательным РГЖ; их клиничко-демографические характеристики представлены в таблице. Средний возраст больных составил 53,2 года, замужем были более 65%. РГЖ был диагностирован в среднем около трех лет назад, почти 50% пациенток ранее получали гормонотерапию. Пациенткам были предложены шесть опросников, в которых нужно было выбрать один из трех вариантов: «лечение А», «лечение Б» и «ни А, ни Б». Каждый вариант лечения характеризовался тремя параметрами: 1) увеличение ВБП; 2) дополнительный риск пневмонии и анемии; 3) стоимость лечения. Первые два параметра основывались на результатах клинических исследований экзестана и эверелимуса. Монотерапия экзестаном увеличивала ВБП в меньшей степени, чем лечение комбинацией экзестан + эверелимус, но при этом не приводила к дополнительному риску неблагоприятных событий и стоила значительно меньше.

Расчеты показали, что за один дополнительный месяц ВБП пациентки были готовы платить в среднем \$151,6 в месяц. С другой стороны, они были готовы платить \$69,8 и \$278,3 за предотвращение анемии и пневмонии соответственно в одном из 100 случаев. С учетом пользы и рисков за лечение экзестаном пациентки были готовы платить \$551,8 в месяц, экзестаном и эверелимусом — \$414,2 в месяц.

Обсуждение

Как сообщают авторы, это одно из первых исследований, в которых оценивались предпочтения пациенток с РГЖ относительно терапии. Недавно появившиеся препараты для лечения РГЖ ассоциируются с определенными рисками и отличаются достаточно высокой стоимостью. Результаты настоящего исследования помогают врачу принять решение при выборе терапии, основываясь на потребностях пациенток в отношении как клинических исходов, так и финансовой нагрузки.

После того как пациенткам разъяснили пользу и риски предложенных вариантов лечения (ингибитор ароматазы vs ингибитор ароматазы + ингибитор mTOR) этого типа РГЖ (люминальный А — ER/PR+, HER2-), они отметили наиболее значимые для них атрибуты. Неудивительно, что первоочередное значение имели ВБП (более высокий приоритет по сравнению с клинической пользой), общая выживаемость, стоимость лечения и неблагоприятные события. Из последних пациенток больше всего волновали пневмония и анемия, которые, к слову, были наиболее частыми неблагоприятными событиями 3-й и 4-й степени тяжести при комбинированной

терапии ингибитором ароматазы и ингибитором mTOR. По мнению авторов, причина этого может заключаться в следующем. С одной стороны, пациентки, уже испытывавшие значительные страдания от РГЖ, не хотят, чтобы развилось еще одно заболевание, способное существенно ухудшить состояние их здоровья. С другой стороны, очевидно, что пневмония и анемия являются более тяжелыми осложнениями, чем, например, гипергликемия, стоматит и т.п.

В целом от назначенного лечения пациентки хотели получить более высокую ВБП при более низкой частоте неблагоприятных событий (пневмонии и анемии) и за более низкую стоимость. Из указанных двух неблагоприятных событий пациентки больше опасались развития пневмонии. Расчеты показали, что максимальные уровни риска анемии и пневмонии, при которых пациентки готовы согласиться на лечение, чтобы получить один дополнительный месяц ВБП, составляют примерно 2 и 0,5% соответственно.

Несмотря на то что женщины, принявшие участие в исследовании, имели относительно низкий месячный доход, они были готовы отдавать примерно его половину за один дополнительный месяц ВБП. В то же время порог готовности платить за отсутствие анемии и пневмонии также был высоким, и в итоге оказалось, что по совокупности пользы, риска и финансовых затрат пациентки в большей степени были готовы оплачивать лечение экзестаном, а не комбинацией экзестан + эверелимус. Интересен тот факт, что порог готовности платить за монотерапию экзестаном был примерно в четыре раза выше, чем его реальная стоимость (примерно \$140 в месяц), тогда как порог готовности платить за экзестан + эверелимус — более чем в 100 раз ниже по сравнению с реальной стоимостью такого лечения (около \$4712). Интерпретировать данные результаты можно так: с одной стороны, пациентки оценили пользу от лечения экзестаном намного больше, чем этот препарат стоит, а с другой — они оценили пользу от комбинированного лечения экзестаном и эверелимусом намного меньше по сравнению с его реальной стоимостью. Другими словами, пациентки осознали эффективность затрат на комбинированную терапию и пришли к заключению, что она не стоит затрачиваемых на нее денег в данной клинической ситуации (РГЖ поздних стадий при неэффективности предшествующей стандартной терапии). Одна из причин, почему пациентки посчитали стоимость комбинированного лечения неоправданно высокой по сравнению с получаемой пользой, может заключаться в том, что при добавлении эверелимуса к экзестану их ВБП увеличилась незначительно — всего на 7 мес, притом что на протяжении этих месяцев пациенткам пришлось бы столкнуться с дополнительными рисками в плане побочных эффектов и осложнений.

Выводы

Таким образом, исследование показало, что для пациенток с РГЖ поздних стадий, прогрессирующим после стандартного лечения, при выборе дальнейшей терапии (ингибитор ароматазы в монотерапии или в комбинации с ингибитором mTOR) первоочередное значение имеют ВБП, анемия и пневмония. Взвесив ожидаемую пользу и потенциальные риски, пациентки предпочли монотерапию экзестаном вместо комбинированной терапии экзестаном и эверелимусом. Кроме того, порог готовности платить за экзестан был значительно выше, чем за экзестан + эверелимус.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Источник: Surachat Ngorsuraches, Klangjai Thongkeaw. Patients' preferences and willingness-to-pay for postmenopausal hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treatments after failure of standard treatments. Springerplus. 2015; 4: 674.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Таблица. Клиничко-демографические характеристики пациенток (n=146)	
Характеристика	Значение
Возраст, лет (m±SD)	53,2±10,2
Семейное положение, n (%)	
Замужем	96 (65,8%)
Не замужем / в разводе / вдовы / живут раздельно	50 (34,2%)
Уровень образования, n (%)	
Среднее	97 (66,4%)
Среднее специальное	40 (27,4%)
Высшее	9 (6,2%)
Занятость, n (%)	
Государственная служба	3 (2,1%)
Работа в частной компании	32 (21,9%)
Собственный бизнес / сельское хозяйство	84 (57,5%)
Не работают	27 (18,5%)
Средний доход в месяц, \$ (m±SD)	355,2±2253,7
Субъективное состояние здоровья, n (%)	
Плохое	4 (2,7%)
Удовлетворительное	55 (37,7%)
Хорошее	77 (52,7%)
Очень хорошее	10 (6,8%)
Давность установления диагноза РГЖ, лет	3,0±3,1
Полученная терапия по поводу РГЖ, n (%)	
Хирургическое лечение	1 (0,7%)
Химиотерапия	18 (12,3%)
Гормональная терапия	68 (46,6%)
Лечение не проводилось	47 (32,2%)
Нет данных	11 (8,2%)

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Компанія Sandoz з успіхом здійснює свою програму щодо біоаналогів та подала на реєстрацію до ЕМА заявку на біоаналог пегфілграстим

11 лютого 2016 року у м. Хольцкірхен компанія Sandoz, підрозділ у складі Novartis Group та світовий лідер у галузі виробництва біоаналогів, оголосила про те, що Європейська агенція медичних препаратів (ЕМА) прийняла їх заявку на державну реєстрацію (МА) біоаналога Neulasta® (пегфілграстим), який виробляє компанія Amgen і який має ліцензію у ЄС. Це рекомбінантний людський гранулоцитарний колоніє-стимулюючий фактор (G-CSF) довготривалої дії. Sandoz очікує на схвалення поданого лікарського засобу, що має такі ж показання для застосування, як і оригінальний препарат.

Коментуючи це досягнення, Річард Френсіс, керівник підрозділу та генеральний директор компанії Sandoz, зазначив: «Отримання схвалення для п'яти пакетів нормативних документів упродовж п'яти місяців є свідченням значного прогресу в нашій довгостроковій інвестиційній стратегії в галузі біоаналогів. Подальші досягнення щодо продуктової лінійки біоаналогів є нашим важливим пріоритетом на цей рік. Ми і надалі вкладатимемо значні кошти для того, щоб наша продукція якнайкраще задовольняла потреби пацієнтів».

Пегфілграстим – рецептурний препарат, що призначається пацієнтам, хворим на рак (окрім хворих на мієлоїдну лейкемію та пацієнтів з мієлодиспластичними синдромами), і сприяє зменшенню проявів деяких побічних ефектів, що виникають в процесі лікування. Він скорочує тривалість нейтропенії (низький рівень нейтрофілів, клітин білої крові, які борються з інфекціями) та фебрильної нейтропенії (нейтропенія з лихоманкою), які виникають в результаті лікування хіміотерапією. Випадки фебрильної нейтропенії, що спостерігаються в рамках звичайного режиму хіміотерапії, зафіксовано у 25-40% пацієнтів, що раніше не проходили лікування.

«Sandoz є лідером із забезпечення пацієнтів у Європі лікарськими засобами класу Г-КСФ для щоденного застосування, а подання реєстраційних документів щодо нашого біоаналога пегфілграстим допоможе нам краще виконувати свої зобов'язання перед

хворими на рак, які проходять лікування, – зазначив Марк Маккаміш, доктор медицини, доктор філософії, керівник відділу розвитку біофармацевтичних та онкологічних ін'єкційних препаратів компанії Sandoz. – За умови схвалення препарату лікарі в ЄС матимуть ще один високоякісний біоаналог компанії Sandoz для пацієнтів, які потребують застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів».

Sandoz вважає, що сукупність і повнота даних у поданій заявці з урахуванням трьох базових клінічних досліджень (одне – дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки, проведене серед здорових волонтерів, і два порівняльних дослідження з ефективності та безпеки, проведених за участю пацієнтів, хворих на рак грудної залози) задовольняють нормативним вимогам і продемонструють високий рівень подібності до оригінального препарату, тобто підтвердять, що показання для застосування біоаналога пегфілграстим є такими ж самими, що і для оригінального препарату.

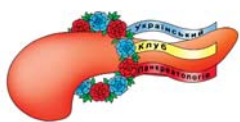
Sandoz зобов'язується розширити доступ пацієнтів до високоякісних життєво необхідних біоаналогів. Компанія є піонером та лідером на глобальному ринку в галузі біоаналогів, і зараз на ринку доступні три її біоаналоги. Sandoz має провідну лінійку препаратів з кількома біоаналогами, що перебувають на останніх стадіях розробки, у тому числі і надбання в галузі онкології. Пегфілграстим нещодавно був прийнятий для регуляторного схвалення Управлінням з контролю над продуктами та ліками (FDA), і сьогоднішнє оголошення є п'ятим з 10, які компанія планує зробити впродовж трьох років (2015-2017). Як підрозділ Novartis Group, Sandoz має все необхідне для того, щоб бути лідером з виробництва біоаналогів, базуючись на своєму досвіді та використовуючи потужності для розробки, виробництва й реалізації своєї продукції.

Джерело: Dale D.C. Колонієстимулюючі фактори для боротьби з нейтропенією у хворих на рак. Drugs. 2002; 62 Suppl 1: 1-15.

4-03-КОРП-СНД-0216

* Neulasta – зареєстрована торгова марка компанії Amgen Inc.

АНОНС



Европейский и Украинский клуб
панкреатологов
Каролинский университет (Швеция)
Украинская гастроэнтерологическая
ассоциация



Национальный институт хирургии
и трансплантологии им. А.А. Шалимова

Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Красный Лиман)

Европейський курс по панкреатології
для гастроентерологів, терапевтів, семейних лікарів,
хірургів, ендоскопістів, онкологів, диєтологів

26-27 мая 2016 года, г. Киев

Лекции и клинические разборы будут проводить ведущие специалисты
из стран Европы (Германии, Швеции, Великобритании, Венгрии),
а также из Украины и Беларуси.

Основные направления:

- острый и хронический панкреатит;
- ферментная заместительная терапия;
- опухоли и кисты поджелудочной железы;
- современные методы диагностики патологии поджелудочной железы;
- питание при различной патологии поджелудочной железы;
- хирургическая панкреатология;
- консервативное, эндоскопическое и хирургическое лечение заболеваний поджелудочной железы;
- комплексный подход к лечению осложненных заболеваний поджелудочной железы;
- международные рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний поджелудочной железы.

Курс организован совместно с форумом Украинского клуба панкреатологов. Участники получают сертификаты, подтверждающие прохождение Европейского курса по панкреатологии.

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров.

По вопросам участия:

Президент Украинского клуба панкреатологов – профессор Наталья Борисовна Губергриц,
e-mail: profnbg@mail.ru

Исполнительный директор Украинского клуба панкреатологов –
к. мед. н. Алексей Николаевич Агибалов,
тел.: +38 (050) 368-02-66

Технический организатор – ООО «Ворлдсервис групп», контактное лицо – Нина Дзюенко,
тел.: +38 (067) 209-69-07

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Лечение постменопаузального ER/PR-положительного HER2-отрицательного рака грудной железы поздних стадий, прогрессирующего после стандартной терапии: какой препарат предпочитают и за что готовы платить пациентки	3
Компанія Sandoz з успіхом здійснює свою програму щодо біоаналогів та подала на реєстрацію до ЕМА заявку на біоаналог пегфілграстим	4
Чому я рекомендую капецитабін в ад'ювантному режимі терапії колоректального раку? Я.В. Шпарик	5
Всемирный день борьбы с раком	6-7
Современные подходы в лечении рака грудной железы и рака почки	11
Реконструктивная хирургия при раке молочной железы и возможности химиотерапии при метастазировании в область реконструкции Н.Ф. Аникусько, Ю.А. Тимовская	15
Вемурафениб при высокодифференцированном серозном раке яичников с мутацией BRAF V600	19
Стратегии в периоперационной медицине, которые могут влиять на результаты лечения онкохирургических больных И.И. Лесной	21-22
Новости ежегодного симпозиума по раку грудной железы (SABCS 2015) Некоторые междисциплинарные аспекты	27
Все внимание – детям А.С. Павленко, Е.А. Колесник, Г.И. Климнюк и др.	31
Онколарингология: особенности диагностики, лечения и реабилитации Р.А. Абызов	32-33
Вниманию специалистов. Библиотека онколога	37
ТомoTherapy – технология, изменившая стандарты лучевой терапии рака А.А. Ковалев	38-40
Прогрессивные медицинские устройства и технологии 2015 года	40
Онкодайджест	33, 41, 45
Новый взгляд на статистический феномен Уилла Роджерса при раке желудка А.А. Машуков, А.Н. Згура, А.А. Биленко и др.	46-48

ОНКОХІРУРГІЯ

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны Методики оперативных вмешательств Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий, С.Э. Арутюнов	42-45
--	-------

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Молекулярно-генетичні аспекти патогенезу раку яєчників Н.А. Володько	16-17
--	-------

ОНКОУРОЛОГІЯ

Новое в лечении рака почки По итогам научно-практической конференции Э.А. Стаховский, О.А. Войленко, К. Порты и др.	8-9
Развитие хирургических методов в онкоурологии: социальные последствия, отдаленные результаты Э.А. Стаховский	10
Актуальные аспекты фармакоэкономики таргетной терапии почечноклеточного рака	29-30
Химически- и радиационно-индуцированный геморрагический цистит: современные подходы к лечению	35-36

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Обзор Европейского медицинского агентства: брентуксимаб ведотин (Адцетрис) в лечении взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина или системной анапластической крупноклеточной лимфомой Итоги научной оценки Комитета по лекарственным препаратам И. Граванис, К. Цогани, П. Ван Хенник и др.	25-26
---	-------

ПСИХООНКОЛОГІЯ

Психоонкология в Украине – начало новой эры? Е.А. Колесник, С.А. Маляров, Э.А. Стаховский и др.	12-14
--	-------

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА

Перспективы использования украинских научных разработок в практической медицине В.Э. Орел	23
---	----

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Вирус папилломы человека и рак шейки матки. Цели включения ВПЧ-тестирования в цервикальный скрининг О.В. Рыкова	50
---	----

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман**, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та hospisної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний дитячий нефролог МОЗ України
- О.О. Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник**, д. мед. н., директор Національного інституту раку
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- В.Г. Майданик**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д. мед. н., професор, академік НАМН України
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Урологія», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Катерина Котенко
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко
	Ірина Лесько
	Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова
	Інна Головка
	Зоя Маймескул
	Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**
Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 29.02.2016 р.
Замовлення № Наклад **12 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

АНОНС



Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
запрошують вас взяти участь у роботі

ХІІІ З'ЇЗДУ ОНКОЛОГІВ ТА РАДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Основна концепція з'їзду – «Від мультидисциплінарного підходу до індивідуальної діагностики та лікування»

26-28 травня 2016 р.

м. Київ, НСК Олімпійський, конференц-комплекс
Початок реєстрації: 26 травня 2016 р. о 08:00.

ОСНОВНІ ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ З'ЇЗДУ

- Епідеміологія злоякісних новоутворень, організація протиракової боротьби та скринінгу.
- Оптиміальні принципи морфологічної діагностики.
- Злоякісні новоутворення голови, шиї та ЛОР-органів.
- Торакальна онкологія.
- Діагностика, лікування та профілактика раку грудної залози.
- Абдомінальна онкологія: злоякісні пухлини шлунка, підшлункової залози та печінки; онкопроктологія.
- Онкоортопедія.
- Онкодерматологія.
- Онкоурологія.
- Онкогінекологія.
- Онкогематологія.
- Злоякісні новоутворення у дітей.
- Актуальні питання анестезії та аналгезії в онкології.
- Хіміотерапія солідних пухлин.
- Променева діагностика, променева терапія, ядерна медицина.
- Фундаментальні аспекти сучасної онкології.
- Онкопатологія центральної нервової системи.
- Перспективи, проблеми освіти в онкології.
- Паліативна допомога.
- Реабілітація та проблеми якості життя онкологічних хворих.

Офіційна інформація щодо організації та проведення ХІІІ з'їзду онкологів та радіологів України розміщена на веб-сайті Національного інституту раку www.unci.org.ua (розділ «З'їзди, конференції»). Реєстрація на участь у науковій програмі www.cogu.com.ua

Чому я рекомендую капецитабін в ад'ювантному режимі терапії колоректального раку?



Завідувач відділення хіміотерапії Львівського державного онкологічного лікувально-діагностичного центру, доцент Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик:

— Ад'ювантна терапія капецитабіном передусім найбільш комфортна для пацієнта, адже альтернативою є препарати, які вводяться внутрішньовенно. Це один із небагатьох прикладів в онкології, коли пероральна хіміотерапія (ХТ) є допустимою та ефективною альтернативою внутрішньовенним режимам, що зазначено в міжнародних рекомендаціях. Закордонні джерела також указують на те, що пероральна терапія капецитабіном економічно більш вигідна у зв'язку з відсутністю витрат на допоміжні матеріали для введення, лікування токсичних ефектів, транспортні витрати тощо.

Пероральна ХТ дозволяє уникнути побічних реакцій, безпосередньо пов'язаних з інфузіями. Крім того, сам препарат капецитабіну має меншу токсичність, ніж внутрішньовенні режими, а особливості дозування дозволяють додатково проводити корекцію токсичності.

Також закордонні дослідження доводять, що капецитабін є препаратом вибору для пацієнтів віком понад 75 років. У такій віковій групі доцільність проведення внутрішньовенної ХТ багатьма спеціалістами вважається сумнівною. Хороша переносимість капецитабіну дозволяє нам використовувати його як важливу опцію для лікування літніх хворих, які мають супутню патологію.

Якщо говорити коротко, то я рекомендую капецитабін в ад'ювантному режимі терапії колоректального раку, тому що:

- таблетована терапія більш комфортна для пацієнтів;
- це ефективна альтернатива внутрішньовенним режимам;
- лікування є економічно вигіднішим;
- дозволяє уникнути побічних реакцій, пов'язаних з інфузіями.

Додаткова інформація

Дослідження X-АСТ: Капецитабін в ад'ювантній терапії колоректального раку

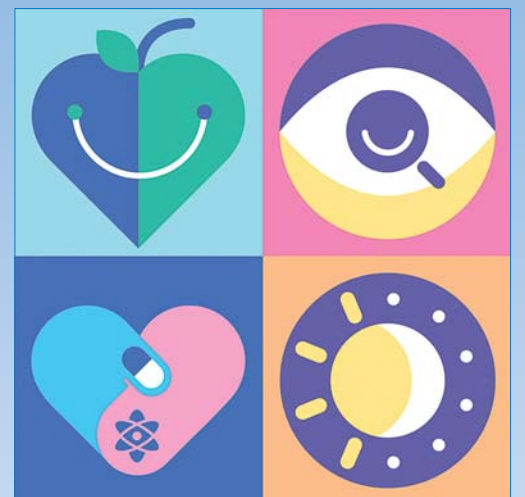
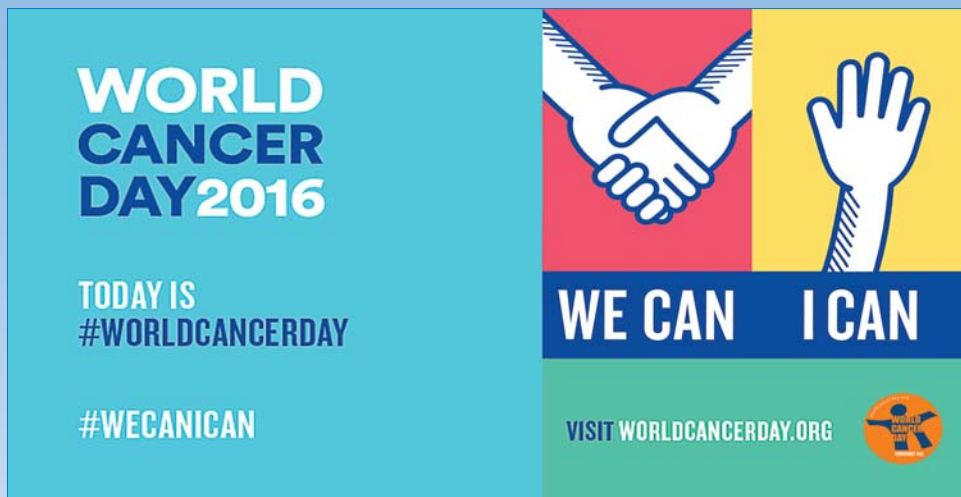
У рандомізованому міжнародному дослідженні X-АСТ доведено ефективність капецитабіну в ад'ювантному режимі терапії колоректального раку. Терапія капецитабіном дозволила збільшити загальну виживаність пацієнтів протягом 3 і 5 років спостереження до 81 та 71% відповідно. Також у дослідженні зазначено, що терапія капецитабіном є більш безпечною для пацієнтів.

Всемирный день борьбы с раком – 4 февраля – был провозглашен Международным союзом против рака (International Union Against Cancer, UICC). Ежегодно в этот день все развитые страны мира объединяют усилия для привлечения внимания общественности к глобальной проблеме онкологических заболеваний. Девизом всемирной инициативы в этом году стал лозунг «Мы можем. Я могу». Все мероприятия – круглые столы, пресс-конференции, научные форумы и социальные акции, которые приурочены к этой инициативе, направлены на обмен информацией, объединение усилий, совместный поиск решений и укрепление профессиональных контактов в деле борьбы с онкологическими заболеваниями.



Всемирный день борьбы с раком

4 февраля 2016



Cary Adams

«Помышляй не о том, что ты можешь сделать, а о том, что должен».

Клавдиан

Существует мнение, что онкологическая патология – это проблема системы здравоохранения. Однако общественные и волонтерские организации, благотворительные фонды и средства массовой информации занимают важное место в ее решении. Проблема рака относится не только к медицинской сфере, она давно превратилась и в социальную проблему, которая требует объединения усилий научно-медицинского сообщества, государства и общества. Важно понять, что сегодня эта проблема может коснуться каждого и каждый из нас может внести вклад в ее решение.

Стратегия UICC в борьбе с онкологическими заболеваниями, предложенная в 2015 г., содержала четыре ключевых направления:

- выбор здорового образа жизни;
- ранняя диагностика;
- стремление к достижению выздоровления каждого пациента;
- улучшение качества жизни онкологических больных.

В выступлении, посвященном Всемирному дню борьбы с раком, генеральный директор UICC Cary Adams отметил, что «предотвращение миллионов ненужных смертей и страданий от рака является задачей как государства, так и научных и финансовых организаций». По его словам, необходимо совместными усилиями контролировать эпидемию онкологических заболеваний, и это осуществимо, несмотря на ее глобальные масштабы. Деятельность UICC продолжает расширяться, члены организации стремятся разрабатывать более эффективные стратегические подходы для информирования общества. Доктор Cary Adams добавил, что «в этот день основное внимание общественности сосредоточено на проблеме онкологических заболеваний. Мы видим, насколько важна и результативна активная деятельность общества в целом и каждого человека в отдельности. 4 февраля – важный день для того, чтобы понять: общество обладает большими возможностями и ресурсами для борьбы с раком».

Все разнообразие активностей, приуроченных ко Всемирному дню борьбы с раком, представлено на сайте www.worldcancerday.org.

«Не всегда во власти врача исцелить больного».

Овидий

4 февраля в г. Киеве состоялась пресс-конференция «Объединение усилий медицины, пациентов и общественности по предупреждению, выявлению и лечению онкологических заболеваний». Мероприятие было организовано Ассоциацией помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфоопролиферативными заболеваниями при поддержке Национального института рака (НИР) и Украинского национального информационного агентства УКРИНФОРМ.

Открывая пресс-конференцию, о глобальной проблеме онкологических заболеваний рассказал заместитель директора по научной работе НИР, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей НИР, доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин. Он напомнил, что онкологические заболевания сегодня находятся на втором месте в структуре причин смертности после патологии сердечно-сосудистой системы. Ежегодно в мире злокачественные новообразования впервые выявляют приблизительно у 12 млн человек. Согласно прогнозам экспертов, распространенность рака будет увеличиваться и к 2030 г. будет зарегистрировано 20-26 млн новых случаев рака и 13-17 млн смертельных исходов.

Известно, что чем раньше обнаружена опухоль, тем больше шансов на излечение и тем меньше затраты на терапию. Таким образом, фокус внимания должен быть направлен на своевременное выявление онкологической патологии. Ранняя диагностика и профилактика онкологических заболеваний зависят от эффективного информирования населения о проблеме, от формирования в обществе ответственного отношения к своему здоровью.

В нашей стране достигнуты определенные успехи в организации онкологической службы и в улучшении результатов лечения. Это касается, в частности, лечения меланомы. Благодаря программе скрининга наблюдается снижение



коэффициента смертности (соотношения диагностированных пациентов по отношению к умершим) от этого заболевания. Если в 2009 г. показатель смертности среди пациентов с меланомой составлял около 45%, то в 2013 г. он снизился до 35%. И хотя это не самый высокий результат (в развитых европейских странах этот показатель составляет около 26%), положительная тенденция достоверна.

Заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов и адъювантных методов лечения НИР, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок обратила внимание представителей прессы на необходимость активного и грамотного информирования населения Украины о проблеме онкологических заболеваний. Прогресс медицинских технологий позволяет сегодня успешно излечивать многие виды онкологических заболеваний при условии их выявления на ранних стадиях. Так, при выявлении лимфомы Ходжкина на I-II стадии проведение соответствующей терапии позволяет достичь выздоровления в 95% случаев. Если же заболевание выявляется

на III-IV стадии, этот показатель снижается до 60-65%. Поскольку симптомы при злокачественных заболеваниях крови очень разнообразны (повышенная потливость, немотивированное повышение температуры тела, уплотнения на коже и др.), многое зависит от внимательного отношения каждого человека к своему здоровью. Своевременное обращение к специалисту способно в прямом смысле спасти жизнь.

Среди всех причин, способствующих развитию рака, 40% составляют риски, на которые каждый из нас может повлиять самостоятельно. В их число входят рациональное питание, отказ от табакокурения и злоупотребления алкоголем, поддержание нормальной массы тела, достаточная подвижность. Доказано, что вирусы гепатита С и В, некоторые штаммы вируса папилломы человека, *Helicobacter pylori* могут являться значимыми предикторами возникновения онкологического заболевания. В связи с этим актуальным аспектом профилактики онкологической патологии являются своевременное лечение инфекций и вакцинация.

Заведующая научно-исследовательским отделением эпидемиологии рака с Национальным канцер-регістром НИР, кандидат медицинских наук Зоя Павловна Федоренко сообщила интересные статистические данные об уровне заболеваемости разными видами рака в Украине. Благодаря ведению Национального канцер-регістра сегодня фиксируются все случаи онкологической патологии во всех городах и областях Украины с разделением по локализациям, стадиям, полу и возрасту пациентов и т.д. Ежегодно издается бюллетень, который содержит информацию о заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями; электронная его версия доступна для чтения в интернете на украинском и английском языках. Профессиональный уровень ведения Национального канцер-регістра позволил Международному агентству по изучению

рака включити українські данні в міжнародне издание Cancer Incidence in 5 Continents. Volume X.

Незважаючи на ризик захворюваності порівняно з Данією, Швецією та Фінляндією, в Україні поширеність онкологічних захворювань суттєво нижче. Це обумовлено тим, що населення цих країн живе на 10-15 років довше українців, тобто багато українців просто не доживають до розвитку онкологічного захворювання.

Зоя Павловна Федоренко також розповіла про зв'язок онкологічної захворюваності з катастрофою на Чорнобильській АЕС. С момента аварії цей фактор безпосередньо впливає на структуру захворюваності деякими видами раку, причому захворюваність змінюється з часом. Так, аварія призвела до різкого збільшення поширеності раку щитовидної залози у дітей і жінок, а також виникновению раку деяких інших локалізацій у осіб, безпосередньо учасників ліквідації.

Детальний аналіз кожного зареєстрованого випадку онкологічного захворювання (який проводиться спеціалістами з 1989 р. по теперішній час) достовірно показує збільшення показателя онкологічної захворюваності на 1,5-2% щорічно. В той же час по деяким локалізаціям (рак шлунка, рак легкого) спостерігається зниження захворюваності.

Сьогодні в Україні працюють 1200 лікарів-онкологів, при цьому онкологічних хворих зареєстровано більше 1 млн. В цій ситуації надзвичайно важливо професійна допомога лікарів первинного зв'язу, адже при виникненні недомог хворий звертається в більшості випадків не до онколога, а до спеціаліста загальної практики. Онкологічна настороженість у лікарів різного профілю повинна бути пріоритетною. В теперішній час показателю загальної виживаності онкологічних хворих в Україні в 1,5 рази нижче, ніж в розвинених країнах Європи і Америки, і в більшості випадків це обумовлено несвоєчасною діагностикою.

Голова правління Всеукраїнської громадської організації «Асоціація допомоги інвалідам і хворим на хронічні лімфопроліферативні захворювання» Валентина Івановна Юрчишина підкреслила заслуги спеціалістів-онкологів, відзначивши їх високий професіоналізм. Від імені хворих вона висловила глибоку вдячність за надану допомогу лікарям, всім юридичним і фізичним особам, які не залишаються байдужими, надаючи психологічну і фінансову підтримку. Асоціація надає допомогу хворим на хронічні лімфопроліферативні захворювання в наданні діагностичної, лікувальної, соціальної допомоги.

9 лютого в м. Києві пройшов круглий стіл, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Він відбувся за ініціативи фармацевтичної компанії «Санофі-Авентіс Україна», яка надає партнерське співробітництво в сфері охорони здоров'я в цілому і в лікуванні онкологічних захворювань зокрема. Спеціалісти обговорили раннє виявлення раку і можливості ефективного співробітництва в цій сфері.

«Протидіюйте хворобі вчасно, пізно думати про ліки, коли хвороба вкоренилася від довгого промедлення».

Овідій

Обговорюючи існуючі проблеми і можливі шляхи їх вирішення, директор Національного інституту раку, доктор медичних наук Елена Александровна Колесник нагадала, що в Україні онкологічні захворювання діагностуються щодня у 450 осіб і цей показник продовжує зростати. Найбільш поширеною нозологією у жінок сьогодні є рак молочної залози, у чоловіків — немеланомні види раку шкіри і рак підшлункової залози. Більше 30% всіх онкологічних захворювань в Україні діагностуються на пізніх стадіях, що негативно впливає на подальше лікування і його результат. В зв'язку з цим основні зусилля повинні бути направлені на удосконалення програм скринінгу і активного інформування населення про необхідність профілактичних оглядів, популяризацію здорового способу життя.

4 лютого мільйони людей об'єднали зусилля, щоб довести, що рак — не смертельний вирок, а захворювання, яке успішно лікується. З кожним роком поступово змінюється громадське свідомість, формується розуміння, що здоров'я — це перш за все особиста відповідальність кожного. На тернистому шляху боротьби з пухлинами з'являються не тільки нові успіхи, але і нові виклики.

Підготувала **Снежана Галустова**



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Запрошуємо Вас відвідати Конгрес «Людина та ліки» - Україна, який відбудеться 31.03–1.04.2016 р. у Конгрес-холі готелю «Космополіт» (м. Київ, вул. В.Гетьмана, 6)

Чернівці

вул. Комарова, 13А (Комплекс «Черемош») 25 травня 2016

Дніпропетровськ

пл. Шевченка, 1 (парк ім. Шевченка) 15 вересня 2016

Вінниця

5 жовтня 2016

Львів

20 жовтня 2016

Одеса

3 листопада 2016

Харків

24 листопада 2016

Реєструйтеся на сайті
chil.com.ua

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Організатор: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: Київ, С. Петлюри, 13/135, 2 поверх, офіс 23
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19–21 квітня 2016 року

Київ, Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації.
Під патронатом: Конфедерації Медичної Ради України, Літнього охорони здоров'я.
Офіційна підтримка: Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації.
Організатори: Національна академія медичних наук України, НМАПО ім. П.Л.Шулика, LMT, Компанія LMT.
Генеральний партнер: TOSHIBA.



КРАЇН	20	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350	700	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICA EXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMA EXPO Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрями Конгресу:

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ
WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер: **IMF**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**
Генеральний інформаційний партнер: **medforum.in.ua**

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99
@med@lmt.kiev.ua
@congress@medforum.in.ua



Новое в лечении рака почки

По итогам научно-практической конференции

3-5 декабря в г. Киеве прошла Научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению онкоурологических заболеваний». Организаторами конференции, состоявшейся под эгидой Министерства здравоохранения Украины, выступили Общество онкоурологов Украины и Национальный институт рака. В обсуждении современных вопросов хирургического и медикаментозного лечения рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря приняли участие более 200 специалистов из Украины, Азербайджана и Грузии. Особое внимание уделялось современным подходам к лечению рака почки.



Научную программу конференции открыл интерактивный семинар с прямой трансляцией «Онлайн-хирургия», в ходе которого были представлены современные эндоскопические техники хирургического лечения опухолей. К ним относятся такие хирургические вмешательства, как резекция почки, радикальная нефрэктомия, «идеальная» аденомэктомия, радикальная цистэктомия, илеоцистонеопластика. Демонстрировалась техника проведения цистоскопии, а также трансуретральной биопсии стенки мочевого пузыря с опухолью.

В рамках конференции состоялось заседание внешних специалистов по специальности «Урология», заведующих кафедрами, курсами урологии медицинских учебных заведений, посвященное вопросам подготовки стандартов лечения целого ряда заболеваний из области урологии и онкоурологии. Были определены рабочие группы по созданию этих стандартов, а также выбраны нозологии, наиболее актуальные с точки зрения клинической практики. Рассматривались требования к составлению годового отчета «Анализ деятельности урологической службы области за 2015 год». Представлена и активно обсуждалась рабочая версия рекомендаций и унифицированного клинического протокола по лечению рака почки, изложены основные тезисы этих документов. Их появление позволит привести лечение рака почки к единому пониманию в масштабе всей Украины с учетом текущих реалий. При подготовке этих документов учитывались современные европейские руководства, а также прогрессивные разработки украинских ученых, которые, как показали исследования, позволяют дополнительно улучшить европейские результаты лечения.

Таким образом, конференция стала важным этапом внедрения новых подходов, включая подготовку врачей к использованию прогрессивных хирургических методов и инновационного лекарственного лечения. Если говорить о возможностях лекарственной терапии рака почки, то в новом руководстве представлены такие препараты, как пазопаниб и эверолимус, указана их роль в лечении почечно-клеточного рака (ПКР).

В целом в программе конференции проблеме рака почки уделялось особое внимание. Это объясняется тем, что во всем мире заболеваемость возрастает на 2-4% ежегодно, превосходя по скорости другие виды злокачественных опухолей. Кроме того, именно в лечении этой патологии в последние годы наблюдается явный прогресс.

Участники конференции почтили память выдающегося украинского уролога, профессора Алексея Сергеевича Переверзева, который ушел из жизни 30 ноября 2015 года. Заслуженный деятель науки и техники, лауреат Государственной премии, блестящий хирург-уролог, он разработал операции при опухолях почек, гидронефрозе, почечной гипертензии.

Профессор А.С. Переверзев известен во всем мире как автор многочисленных научных работ и монографий, наиболее авторитетные из которых: «Хирургическое лечение двусторонних заболеваний почек и мочевыводящих путей» (1983), «Аутотрансплантация почки в клинической урологии» (1991), «Эпизодические симптомы и синдромы в урологии» (1996), «Хирургия опухолей почек и верхних мочевых путей» (1997), «Аденома предстательной железы» (1998), «Рак предстательной железы» (2002), «Заболевания предстательной железы» (2003), «Клиническая урогинекология» (2001). Вклад в науку и клиническую практику этого выдающегося ученого неоспорим. Профессор А.С. Переверзев уделял большое внимание подготовке специалистов, его по праву можно назвать основателем целой научной школы. Дело его жизни сегодня продолжают многочисленные ученики.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский

Стаховский посвятил свое выступление проблемам лечения ПКР. Он отметил, что в последние годы наблюдается прогресс в лечении этого заболевания, связанный с внедрением эффективных методов хирургического и медикаментозного лечения, изменением подходов к диагностике, а также кардинальными изменениями в возможностях лекарственной терапии. Заболеваемость ПКР ежегодно увеличивается, в том числе за счет повышения выявляемости опухолей современными методами визуализации. Так, в США ежегодно раком почки заболевают более 300 тыс. человек, около 40% из них умирают, причем значительная часть больных не проживает и года после установления диагноза. Примерно у 20-30% больных изначально выявляется метастатическое заболевание. Оставшиеся 70% подвергаются хирургическому лечению, после которого еще примерно у 30% впоследствии развиваются метастазы (Siegel et al., 2014).

В Украине, по данным Национального канцер-регистра за 2013 год, общее количество новых выявленных случаев заболевания раком почки составило 5620, из них 3217 у мужчин и 2403 у женщин. Общее количество умерших от рака почки — 2349 (42%). Далеко не все пациенты имеют доступ к современному лечению.

Говоря о хирургическом лечении ПКР, профессор Э.А. Стаховский акцентировал внимание на значении

органосохраняющих операций. Наряду с нефрэктомиями в нашей стране с каждым годом увеличивается количество резекций почки, что снижает инвалидизацию и в итоге увеличивает общую продолжительность жизни больных. Важно, что у 26% больных с ПКР на момент постановки диагноза уже имеется почечная недостаточность; через 2 года после нефрэктомии она развивается у 50% пациентов, перенесших этот вид лечения (против 18% после резекции почки). В итоге пациенты, успешно пролеченные от ПКР, умирают от сердечно-сосудистых осложнений почечной недостаточности. Кроме того, у больных, перенесших нефрэктомию, чаще встречаются остеопороз и связанные с ним переломы, а также возникают осложнения со стороны системы крови (анемия). Зарубежные исследования показали: при сопоставимой онкологической эффективности радикальная нефрэктомия сопряжена с повышенным риском смерти по сравнению с резекцией.

Наиболее значимыми показателями для выбора тактики оперативного лечения больных ПКР являются объем сохраненной паренхимы почки, размер и локализация опухоли. На основании этих данных впервые разработана система оценки опухолевого поражения почки (N.C.I.U.-nephrometry), позволяющая определить показания к резекции.

Подробнее об этом читайте в актуальном интервью с профессором Э.А. Стаховским на стр. 10.



Старший научный сотрудник отделения пластической и восстановительной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко

рас- сказал об особенностях диагностики и принципах лечения локализованного ПКР. По его словам, сегодня в Украине рак почки в структуре онкологической патологии занимает 8-е место по заболеваемости и 9-е по смертности. Диагностика включает контрастную мультиспиральную компьютерную/магнитно-резонансную томографию. Стандартным обследованием на предмет возможных метастазов в легких должна стать компьютерная томография (КТ) грудной клетки, рентген органов грудной полости стандартом обследования сегодня не является. Сканирование костей скелета не рекомендуется проводить рутинно — только в случае подозрений на наличие костных метастазов. Биопсия опухоли с целью верификации диагноза рекомендована перед проведением абляции, системной терапии и в случае пребывания пациента под активным наблюдением. Чрескожная пункционная биопсия должна осуществляться под контролем УЗИ или КТ с наведением.

Говоря о стандартах хирургического лечения, докладчик поделился опытом проведения резекций почки с локальной ишемией. На базе отделения пластической и восстановительной онкоурологии было проведено рандомизированное проспективное исследование с целью проанализировать влияние тепловой ишемии, а также ее продолжительности на функциональное состояние почки после резекции у больных ПКР. В исследовании принял участие 291 пациент, средний возраст – 55 лет (56% мужчин и 44% женщин) с односторонним ПКР и размерами опухоли 10-208 мм. Показано достоверное отрицательное влияние ишемии, а также ее продолжительности (менее или более 10 мин) на функцию почки после резекции; выраженные нарушения функции развиваются через 1 год после операции. Показатели выживаемости в конце периода наблюдения (32 мес) составили соответственно 99,1% в группе пациентов, не перенесших центральную ишемию, 97,8% в группе пациентов, перенесших центральную ишемию, и 96,4% в группе пациентов, у которых была проведена нефрэктомия.

Было установлено, что резекция почки с центральной ишемией, независимо от ее продолжительности, вызывает необратимые изменения паренхимы и прогрессирующее снижение показателя как общей скорости клубочковой фильтрации, так и скорости клубочковой фильтрации на стороне поражения на 11,4 и 28,5% соответственно. Локальная ишемия не вызывает снижения фильтрационной функции почек. И хотя центральная ишемия почки снижает объем кровопотери во время резекции, она не оказывает существенного влияния на количество случаев значительной кровопотери (более 500 мл). Без центральной ишемии могут проводиться не только открытые, но и лапароскопические резекции почки, но только при условии большого опыта клиники.

Основными препаратами для первой линии терапии мПКР с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью являются сунитиниб, пазопаниб, а также бевацизумаб в сочетании с ИФН- α . Выбор конкретного препарата зависит от особенностей течения заболевания, индивидуальных характеристик пациента, а также его предпочтений. Пазопаниб столь же эффективен, как и сунитиниб, что показано в исследовании COMPARZ. В то же время пазопаниб имеет более благоприятный профиль токсичности, что часто определяет предпочтения пациентов (B. Escudier et al., 2012).

Изучению таргетной терапии второй линии при мПКР посвящены исследования III фазы RECORD-1 (эверолимус vs плацебо), AXIS (акситиниб vs сорафениб), INTORSECT (темсиrolimus vs сорафениб).

Исследование AXIS показало преимущество акситиниба с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) (B. Rini et al., 2011), но это преимущество впоследствии не отразилось на общей выживаемости (ОВ) пациентов (R. Motzer et al., 2013). В исследовании RECORD-1 были получены достоверные доказательства эффективности эверолимуса; далее обсуждались вопросы, в какой линии терапии лучше его назначать. Обнаружено,

II фазы показали, что таргетная терапия, направленная против PI3K или mTORC2, не улучшает результаты лечения по сравнению с монотерапией эверолимусом, действие которого направлено против mTORC1 (L. Powles et al., 2015).

В настоящее время ожидаются результаты новых исследований, призванных определить последовательность, которая покажет максимальные результаты с точки зрения эффективности терапии и качества жизни пациентов на фоне лечения.



Стратегии лечения больных распространенным ПКР посвятил свое выступление **научный сотрудник отделения пластической и восстановительной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский**. По его словам, на выбор терапии рас-

пространенного ПКР влияют такие факторы, как:

- наличие первичной опухоли;
- распространенность заболевания;
- прогностические факторы;
- гистологическое строение опухоли;
- наличие сопутствующей патологии
- отношение пациента к побочным эффектам терапии;
- возраст и общее физическое состояние пациента;
- финансовые возможности.

Европейские руководства рекомендуют проведение лимфодиссекции для стадирования заболевания. Там же указано, что адъювантная терапия цитокинами не улучшает выживаемость после нефрэктомии. Нет необходимости в назначении терапии после хирургического удаления опухоли за пределами протоколов клинических исследований.

На конгрессе ASCO в 2015 г. были представлены результаты промежу-

точного анализа исследования ASSURE, которые позволили сделать вывод, что пациенты с местнораспространенным резектабельным ПКР не требуют в адъювантном режиме терапии сорафенибом или сунитинибом.

Согласно европейским рекомендациям, циторедуктивная нефрэктомия при распространенном ПКР показана тщательно отобранному контингенту пациентов. Нефрэктомия при мПКР способна увеличивать продолжительность жизни больных.

В эру таргетной терапии циторедуктивная нефрэктомия приобретает особое значение для продолжительности жизни. Возможно проведение циторедуктивной резекции почки (при наличии достаточного количества сохранной паренхимы), что позволяет осуществить профилактику хронической почечной недостаточности, улучшить переносимость лекарственной терапии и в целом – отдаленные результаты лечения. Однако роль циторедуктивной резекции остается критической.

Таргетная терапия в неадъювантном режиме позволяет сохранить функцию почки за счет уменьшения размера опухоли и сохранения функционирующих нефронов. Исследования показали, что неадъювантная таргетная терапия при распространенном ПКР позволяет:

- уменьшить размеры первичной опухоли для проведения более безопасного хирургического вмешательства;
- в ряде случаев осуществить резекцию почки вместо нефрэктомии;
- воздействовать на метастазы и микрометастазы, уменьшить локальное распространение опухоли;
- прогнозировать дальнейший ответ на лечение.

Новейшие разработки в области лечения мПКР направлены на преодоление механизмов лекарственной резистентности, что позволит улучшить выживаемость пациентов.

Подготовила **Катерина Котенко**



что назначение эверолимуса после одной линии таргетной терапии ингибиторами VEGF оказывается более эффективным, чем после двух предшествующих линий (E. Calvo et al., 2012).

H. Yang и соавт. (2012) опубликовали результаты лечения пациентов с мПКР, получавших в терапии первой линии сунитиниб, сорафениб или пазопаниб, у которых заболевание впоследствии прогрессировало из-за недостаточного ответа либо которым было отменено лечение из-за плохой переносимости препаратов, и они получали во второй линии эверолимус (n=233), темсиrolimus (n=178) или сорафениб (n=123). Было доказано, что терапия эверолимусом в реальной клинической практике позволяет достоверно увеличить ОВ и ВБП в сравнении с темсиrolimusом и сорафенибом. Медиана ОВ на фоне эверолимуса достигла 19 мес против 12,7 мес и 13,1 мес на фоне темсиrolimusа и сорафениба соответственно.

Профессор К. Порта подчеркнул, что количество доказательств, свидетельствующих об эффективности и безопасности разных терапевтических последовательностей, продолжает расти. Сегодня основными опциями терапии второй линии мПКР с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью являются эверолимус и акситиниб. Непрямое сравнение демонстрирует равную эффективность этих препаратов. Так, по данным S. Sherman и соавт. (2014), медиана ВБП на фоне терапии эверолимусом составила 5,1 мес по сравнению с 4,8 мес при лечении акситинибом. В контексте аналогичной эффективности значимую роль при выборе лечения играют безопасность и токсичность. С точки зрения переносимости эверолимус отличается достоверно более благоприятным профилем по сравнению с акситинибом.

Новыми мишенями в терапии мПКР являются PI3K и mTORC2 из-за их роли в подозреваемой первичной либо приобретенной лекарственной резистентности. Тем не менее данные исследований

Интересным событием стал сателлитный симпозиум «Таргетная терапия в лечении почечно-клеточного рака: достижения и перспективы». Подготовка этого симпозиума представляет собой пример эффективного взаимодействия компаний «Новартис» и «Сандоз», а также является новым опытом для команд Украины и СНГ в привлечении к участию в конференции эксперта мирового уровня.

Профессор медицинской онкологии в Университете г. Павия, руководитель лаборатории доклинической онкологии и развития терапии (Developmental Therapeutics) в Университетском госпитале Сан Маттео (г. Павия, Италия), член научного комитета Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) Камилло Порта (Camillo Porta) посвятил свое выступление патогенетическим путям и таргетной терапии почечно-клеточной карциномы. Он отметил, что ПКР является наиболее распространенной формой рака почки. Более чем у половины пациентов первично или после лечения развивается метастатическая форма заболевания, менее 10% пациентов с метастазами проживают дольше 5 лет. Традиционные методы лечения дают плохой прогноз, поскольку метастатический почечно-клеточный рак (мПКР), как правило, устойчив к химиотерапии. Проведение нефрэктомии у пациента с метастазами может увеличить продолжительность жизни. До появления таргетных препаратов общий уровень объективного ответа на лечение был низким (14-15%), а общая выживаемость составляла приблизительно 16 мес (G. Fyfe et al., 1995).

Сегодня выделяют три группы таргетных препаратов: ингибиторы VEGF, ингибиторы mTOR, а также иммуномодуляторы. Ожидания от лечения при мПКР изменились от паллиативной терапии к долгосрочному лечению и возможному выживанию пациентов.

Развитие хирургических методов в онкоурологии: социальные последствия, отдаленные результаты

Онкологические заболевания являются одними из наиболее распространенных причин инвалидности. Эволюция хирургических методов в направлении снижения их объема и травматичности, сокращения частоты и выраженности сопутствующих осложнений приводит к изменению отдаленных результатов лечения. В частности, значительно снизилось инвалидизирующее воздействие хирургического лечения. Одно из направлений в украинской онкологии, где сегодня ярко выражен этот процесс, – онкоурология.



З.А. Стаховский

О социальных последствиях внедрения новых хирургических методик нам рассказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.

Говоря о социальных последствиях лечения тех или иных заболеваний, мы в первую очередь подразумеваем сохранение трудоспособности и социальной активности пациента. Насколько это реально, если речь идет о раке почки?

— Сегодня есть все основания утверждать, что разработка и внедрение новых методов лечения позволили не только улучшить результаты лечения онкоурологических пациентов, но и достичь определенных социально значимых результатов. Так, еще недавно при почечно-клеточном раке (ПКР) золотым стандартом была нефрэктомия. Тенденция рассматривать процесс хирургического лечения сквозь призму органосохраняющей тактики позволила нам предложить новый подход — резекцию почки с опухолью.

С чем это связано? Ведь, казалось бы, нефрэктомию выполнить технически проще, чем другие хирургические вмешательства, а значит, сокращается продолжительность операции и снижается риск осложнений. Но здесь следует вспомнить, что в перечень основных инвалидизирующих заболеваний входит не только рак почки, но и хроническая почечная недостаточность.

Нефрэктомия — эффективный метод, если мы говорим о лечении ПКР, но ведь важно учитывать отдаленные последствия проведения подобной операции. Продолжительные наблюдения показали, что впоследствии такие больные чаще всего умирают именно от хронической почечной недостаточности. Так или иначе, продолжительность их жизни сокращается, и это уже связано не столько с онкологическим заболеванием, сколько с отдаленными результатами его лечения. Внедрение метода резекции почки с опухолью стало ключом к решению этой проблемы. Современные технологии визуализации позволяют определять даже небольшие опухоли почки, подробно исследовать особенности их локализации и в итоге выполнять органосохраняющие вмешательства.

Научные исследования показали, что нефрэктомия и резекция почки равнозначны с точки зрения онкологической эффективности, то есть резекция обеспечивает необходимый радикализм. В настоящее время в нашей клинике при ПКР выполняется больше органосохраняющих операций, чем нефрэктомий. Безусловно, когда опухоль поражает всю почку — у нас нет выбора, но таких больных становится все меньше. Это связано с развитием методов ранней диагностики, формированием онкологической настороженности среди врачей первичного звена, активным информированием общества.

Кроме того, в нашей клинике разработаны оригинальные подходы к проведению резекций почки, которые выгодно отличаются от зарубежных. В первую очередь это касается расширения показаний к проведению резекции. Согласно мировым стандартам, сохранение органа считается допустимым только в тех случаях, когда общий объем опухоли не превышает 3–5 см. По нашему мнению, показания к проведению органосохраняющей операции должны основываться на объеме функционирующей паренхимы почки, а не только на размере и расположении опухоли. На протяжении последних восьми лет, принимая решение о хирургическом вмешательстве, мы рассматриваем не столько величину опухоли, сколько размер не пораженной опухолью почки. Если на стороне поражения объем функционирующей паренхимы составляет 55% и более, подтверждено отсутствие тромба в почечной вене и гематурии в анамнезе — мы проводим резекцию почки вне зависимости от объемов опухоли. Это технически более сложная операция, но мы обладаем необходимыми знаниями и возможностями для ее выполнения. В итоге большинству пациентов, проходящих лечение в нашем центре, удается избежать нефрэктомии. Недавно мы провели ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с ПКР, получивших лечение в нашей клинике, и показали, что наш подход позволяет увеличить число резекций почки ровно в два раза, заменив ими нефрэктомии.

В зависимости от локализации опухоли, ее размеров и глубины прорастания в почку хирургическое вмешательство производится либо открытым доступом, либо лапароскопически. Очень важный аспект связан с остановкой кровообращения в почке во время операции. В мировой практике используют этот подход, считая его допустимым, но перекрытие кровотока означает по сути инфаркт органа, что неизбежно влияет на его функционирование в будущем. Практика показывает, что впоследствии почка, перенесшая инфаркт, постепенно прекращает функционировать. Чтобы предотвратить этот процесс, мы разработали оригинальную методику создания локальной ишемии в месте резекции опухоли. Это позволяет провести резекцию при сохранном кровотоке в тех участках почки, которые не поражены опухолью.

Изучение отдаленных результатов резекции почки с опухолью подтвердило эффективность этого метода. Причем основное преимущество состоит в увеличении продолжительности жизни пациентов, у которых удалось провести резекцию, по сравнению с больными, перенесшими нефрэктомию. Это в первую очередь обусловлено сохранением максимального количества функционирующей паренхимы почки и профилактикой хронической почечной недостаточности. Кроме того, если речь идет о раке почки с метастазами, как правило, выполняется удаление почки с целью предотвращения кровотечений, болевого синдрома и других осложнений рака почки.

В этих случаях мы одни из первых в мире начали выполнять циторедуктивную нефрэктомию при метастатическом ПКР, потому что максимальное сохранение функции почек расширяет возможности лечения, повышает эффективность и улучшает переносимость таргетной, иммунной или химиотерапии, направленной на борьбу с метастатическим заболеванием.

Сегодня в нашей клинике выполняется более 250 операций на почке в год, что сопоставимо по объемам лишь с отдельными крупнейшими клиниками Европы. Все наши специалисты проходили стажировку за рубежом, хорошо ориентированы в выполнении стандартных зарубежных методик — именно это позволило нам улучшить существующие методы. В итоге общие результаты хирургического лечения за последние годы заметно улучшились. Так, показатель пятилетней выживаемости пациентов, успешно прооперированных по поводу ПКР, достигает 100%. Частота рецидивов после резекции почки составляет менее 2% (10 случаев на 600 операций), тогда как по данным зарубежных источников этот показатель колеблется в пределах 2–6%.

Частота послеоперационных осложнений, развивающихся вследствие резекции почки, в частности образования мочевого свища, составляет около 2% (по сравнению с 4% по данным зарубежных авторов). Выявленное уменьшение риска осложнений связано с совершенствованием оперативной техники, в частности с сохранением кровотока в почке во время операции, а также использованием специфической методики наложения швов.

Кроме того, в нашей клинике используется методика fast track хирургии, позволяющая сократить количество койко-дней. Проведение хирургического вмешательства без дренирования послеоперационной раны, с использованием сочетанной общей и эпидуральной анестезии, возможностью длительного эффективного обезболивания на протяжении всей операции с переходом на послеоперационный период, обезболивание исключительно ненаркотическими анальгетиками и ранняя активизация больного позволяют сократить пребывание пациента в клинике до трех дней. Это значимое достижение и с точки зрения подготовки клиники к внедрению страховой медицины.

Очевидно, что ощутимые социальные последствия может дать только масштабное внедрение новых методов хирургического лечения. В Украине наша клиника стала первой, где был внедрен такой подход; без преувеличения, мы инициировали в нашей стране движение к органосохраняющей хирургии в онкоурологии. Не могу сказать, что резекции почки в настоящее время проводятся в каждом онкологическом центре Украины, но многие из них уже успешно практикуют данный подход. Сохранение обеих работающих почек обеспечивает пациенту нормальную

трудоспособность и социальную активность — и это огромное достижение, в том числе с экономической точки зрения.

Как влияет на результаты лечения ПКР развитие нехирургических методов?

— В дополнение к хирургическому лечению сегодня существует эффективная химиотерапия. Так, появились эффективные препараты, позволяющие уничтожать метастазы ПКР даже в случаях их присутствия у пациента в легких. Значительные перспективы связаны с развитием таргетной терапии. Есть основания рассчитывать, что применение неoadьювантной таргетной терапии при ПКР дополнительно расширит показания к проведению резекций почки. Предполагается, что этот подход позволит уменьшить размер крупных опухолей, тем самым сохраняя функциональную активность паренхимы и позволяя впоследствии провести органосохраняющую операцию. Сегодня наш центр — один из первых, где проводится изучение возможностей применения таргетной терапии в неoadьювантном режиме. Мы активно работаем в этом направлении и уже накопили большой материал для анализа.

Наверное, даже если говорить об онкологии в целом, одной из самых инвалидизирующих операций является цистэктомия. Какие перспективы у таких пациентов?

— При инвазивном раке мочевого пузыря стандартом лечения является радикальная цистэктомия и создание нового искусственного мочевого пузыря. Эта операция предусматривает сохранение естественного акта мочеиспускания. Ранее проводились (а в некоторых клиниках выполняются даже до сих пор) вмешательства, предусматривающие цистэктомию с выведением мочеточников на кожу, неконтролируемым истечением мочи и тяжелой инвалидизацией пациентов. Начиная с 1993 года вначале на базе Института урологии, а затем в Национальном институте рака мы начали внедрение хирургических методов, при которых после удаления мочевого пузыря формируется новый резервуар из сегмента тонкого кишечника, выполняется его анастомоз с мочеспускательным каналом и мочеточниками — в результате у пациента сохраняется нормальный пассаж мочи от почек до искусственного пузыря и естественное мочеиспускание. В нашей клинике были разработаны и совершенствовались разные варианты проведения таких хирургических вмешательств, а также были выбраны и популяризированы наиболее эффективные из мировой практики.

Сегодня широкое использование таких операций требует пересмотра существующих показаний к присвоению группы инвалидности. Ранее после удаления больного мочевого пузыря (цистэктомия) он становился однозначным и несомненным инвалидом I группы, а операция рассматривалась как калечащая. Сегодня пациент, у которого было выполнено реконструктивное вмешательство, сохраняет высокое качество жизни, трудоспособность и социальную активность.

Отмечу, что и эта проблема шире, чем кажется. Отдельной актуальной клинической задачей, в которой достигнуты успехи, является проведение реконструктивных хирургических вмешательств у женщин с поражениями мочевого пузыря, вызванными осложнениями лучевой терапии гинекологического рака либо механическими повреждениями. Так, облучение области малого таза может приводить к развитию свища в мочевом пузыре, изменению размеров органа, развитию двустороннего уретерогидронефроза. Еще недавно это приводило к инвалидизации, необходимости формирования нефростомы. Сейчас в нашей клинике разработаны и выполняются хирургические вмешательства, позволяющие сформировать из тканей кишечника не только искусственный мочевой пузырь, но и мочеточники, восстанавливая нормальное отведение мочи. Конечно, это сложные обширные хирургические вмешательства, но в итоге они приводят к колоссальным результатам и для больного, и для нашего государства в целом. Уже сегодня могут быть пересмотрены прежние критерии, согласно которым определяются ограничения жизнедеятельности при раке почки и мочевого пузыря, а соответственно — показания к инвалидности.

Подготовила Катерина Котенко



Современные подходы в лечении рака грудной железы и рака почки

12 декабря 2015 года в г. Львове состоялась межрегиональная научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики и лечения рака грудной железы», в которой приняли участие специалисты из западных регионов Украины. Мероприятие было организовано при содействии Департамента здравоохранения Львовской областной государственной администрации, Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого и при поддержке Общества онкологов Львовской области. В рамках конференции рассматривались современные вопросы маммологии: скрининг и алгоритмы лечения рака грудной железы, а также других актуальных онкологических заболеваний.

О современном состоянии и возможностях оказания медицинской помощи онкологическим больным на базе Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра (ЛГОРЛДЦ) рассказал **главный внештатный специалист в онкологии Департамента охраны здоровья Львовской областной государственной администрации, главный врач ЛГОРЛДЦ Игорь Васильевич Ковальчук.**

По его словам, пациенты с предопухолевыми заболеваниями и раком грудной железы (РГЖ), у которых заболевание было выявлено при обследовании в лечебно-профилактических учреждениях города и области, обязательно направляются на консультацию и, при подтверждении диагноза, — на лечение в ЛГОРЛДЦ. Благодаря проекту, разработанному государственным проектным институтом «Городпроект», проведена расширенная реконструкция ЛГОРЛДЦ. В настоящее время на базе этого учреждения функционируют: современная консультативная поликлиника, отделения лучевой и химиотерапии европейского образца, бактериологическая лаборатория. Пациенты имеют возможность получать химио- и лучевую терапию амбулаторно. Стационарное отделение включает 540 коек, консультативная поликлиника предоставляет консультации более чем 120 тыс. больным на протяжении года. Ежегодно через стационар диспансера проходит более 18 тыс. больных.

Во Львовской области в 2015 году было зарегистрировано 7885 онкологических пациентов. Из них 5418 была оказана медицинская помощь в полном объеме.

Заместитель главного врача ЛГОРЛДЦ Орест Владимирович Триль представил результаты инновационного проекта «Онкопревенция и внедрение противоопухолевых технологий», который проводится совместно с Всемирным банком. Данный проект направлен на скрининг населения на три наиболее частых онкологических заболевания (РГЖ, рак шейки матки и кишечника). Результатом данного проекта явилась реконструкция районных онкологических отделений в межрайонных скрининговых центрах и доукомплектация регионального онкоцентра. Данный проект создал эффективные условия для скрининга пациентов старше 45 лет на РГЖ, что позволяет увеличить количество выявленных больных на ранних стадиях заболевания во Львовской области, сократить число радикальных мастэктомий и увеличить продолжительность жизни.

В докладе «Перспективы развития медицинской помощи больным раком грудной железы в Украине» **главный онкохирург Министерства здравоохранения Украины, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии в Национальном институте рака, доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смоланка** рассмотрел существующие масштабы проблемы заболеваемости РГЖ и перспективные пути ее решения. По его словам, в 2013 году зарегистрировано 16 704 новых случаев РГЖ: 127 случаев у мужчин и 16 577 у женщин. Из них I и II стадия выявлена у 77,1%, III стадия — у 13,6%, IV стадия — у 7,1% пациентов (согласно данным Национального канцер-регистра № 15, 2014 год). Эксперты прогнозируют повышение уровня злокачественных новообразований грудной железы в ближайшем будущем. В связи с этим необходимо определить приоритетные направления и действенные методы борьбы с этим заболеванием. Во всем мире применение скрининговой маммографии рекомендуется для женщин в возрасте 50-69 лет. Результаты рандомизированных исследований

показали, что использование скрининга позволяет уменьшить количество смертей от РГЖ на 14% у женщин в возрастной группе 50-59 лет и на 32% у женщин 60-69 лет. Этапы проведения массового скрининга опухолей грудной железы подразделяются на сбор информации о наличии факторов, которые влияют на возникновение РГЖ, и проведение маммографических исследований. Стратегия скрининговой программы для РГЖ должна предполагать проведение маммографии среди женщин в возрасте 50-69 лет (2 проекции каждой грудной железы) с интервалом исследования 2 года. Для выполнения маммографии необходимо наличие достаточного количества маммографических кабинетов и специализированного оборудования.

И. И. Смоланка подчеркнул, что проект «Мобильная женская консультация» продолжает эффективную деятельность, направленную на раннюю диагностику РГЖ и своевременное предупреждение этого заболевания. Мобильная женская консультация предназначена для проведения по европейскому образцу скрининговых обследований женщин по поводу патологии органов репродуктивной системы с целью раннего выявления заболеваний. Комплекс приобретен на средства благотворительного фонда в рамках программы фонда «Рак излечим. Своевременная диагностика и лечение онкологических заболеваний». Проект «Мобильная женская консультация» направлен на создание условий для эффективной работы онкологической службы и улучшения качества диагностики и лечения онкологических больных.

Современный алгоритм лечения HER2-положительного РГЖ представил **заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.** Он напомнил коллегам о наиболее часто возникающих мутациях в солидных опухолях, молекулярно-генетической гетерогенности РГЖ и клинической гетерогенности молекулярных подтипов РГЖ. Также он рассмотрел молекулярные подтипы люминального РГЖ. Докладчик отметил, что в 2013 г. исполнилось ровно 30 лет с момента идентификации гена HER2, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста. Данный ген кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая отличается исключительно сильной активностью и способностью образовывать гетеродимеры с другими белками семейства EGFR (HER1, HER2, HER4). В 1987 г. профессор D. Slamon и соавторы продемонстрировали высокую частоту активации гена HER2 в опухолях грудной железы и причастность этого явления к агрессивному течению заболевания. На основании убедительных лабораторных данных рецептор HER2 был признан перспективной мишенью для противоопухолевой (таргетной) терапии. Сегодня воздействие на HER2 осуществляется при применении внеклеточных и внутриклеточных стратегий блокады мембранных рецепторов. Но, несмотря на достигнутые успехи в лечении РГЖ, связанные с применением трастузумаба, доказано: около половины HER2-положительных опухолей не отвечают на анти-HER2 терапию (первичная резистентность) и у большинства пациентов с метастатическим РГЖ наблюдается прогрессирование заболевания на протяжении года от начала лечения (приобретенная резистентность). По данным многочисленных исследований доказано, что применение во второй линии анти-EGF-терапии лапатинибом на много эффективнее в лечении РГЖ, так как механизм действия

лапатиниба отличается от механизма действия трастузумаба. Лапатиниб представляет собой низкомолекулярный селективный обратимый ингибитор тирозинкиназы двух рецепторов EGF (EGFR и HER2). Его действие направлено на киназный (внутриклеточный) домен рецептора и напрямую подавляет фосфорилирование и передачу сигнала внутрь клетки. Также лапатиниб активен при опухолях с экспрессией p95ErbB2, характеризующихся особенной агрессивностью течения РГЖ, и вызывает регрессию метастазов в головном мозге. В рандомизированных исследованиях выявлено, что терапия лапатинибом в комбинации с капецитабином приводит к увеличению времени до прогрессирования у пациенток с HER2-положительным РГЖ, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения трастузумабом. Были показаны результаты исследований лапатиниба в комбинации с летрозолом у пациенток с HER2-положительным гормоноположительным РГЖ, согласно которым данная терапия позволяет преодолеть резистентность. Таким образом, наиболее перспективными таргетными препаратами для применения во второй и третьей линии терапии HER2-положительного РГЖ сегодня являются лапатиниб, пертузумаб и иммуноконъюгаты (TDM1).

Заведующий отделом химиотерапии ЛГОРЛДЦ, доцент кафедры онкологии и радиологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого Ярослав Васильевич Шпарик посвятил свое выступление теме «Современные достижения и перспективы лечения РГЖ». Он рассмотрел актуальные аспекты эндокринной терапии гормоноположительного РГЖ. Эндокринная терапия — важная составляющая комплекса медикаментозного лечения гормоноположительного РГЖ. Резистентность к эндокринной терапии является распространенной проблемой при лечении этого заболевания. В связи с этим крайне необходимы новые методы лечения, которые могут преодолеть резистентность к эндокринной терапии. Недавно проведенные исследования продемонстрировали недостаточное использование возможностей комбинированной эндокринной терапии при РГЖ, прогрессирующей после приема ингибиторов ароматазы. Развитие резистентности к эндокринной терапии связано с активацией новых (компенсаторных) сигнальных путей в опухолевых клетках, поэтому воздействие на эти пути является перспективным подходом. Клинические исследования, в которых в этой клинической ситуации применялся эверолимус, доказали клиническую эффективность во всех группах пациентов с метастазами в кости и внутренние органы.

По словам докладчика, существующие варианты эндокринной терапии для распространенного гормоноположительного РГЖ представлены в Международных рекомендациях. Основываясь на данных клинических испытаний, можно заключить, что эверолимус значительно повышает клиническую эффективность эндокринной терапии у пациентов с HER-негативным гормоноположительным распространенным РГЖ, который прогрессирует после терапии стероидными ингибиторами ароматазы, а также улучшает показатели выживаемости без прогрессирования. Эверолимус проявляет свою активность за счет высокоаффинного взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком FKBPI2. Комплекс FKBPI2-эверолимус связывается с mTORC1 и ингибирует его способность к передаче сигналов. Блокировка трансляции основных протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к гипоксии, ведет к подавлению роста и ангиогенеза опухоли.

В своем следующем докладе, посвященном современным стандартам в лечении рака почки, Я.В. Шпарик рассмотрел эволюцию препаратов для лечения метастатического рака почки, рассказал о последних рекомендациях, посвященных лечению этого заболевания.

Проведение этой конференции позволило акцентировать внимание на многих значимых аспектах в лечении РГЖ и рака почки. В лечении распространенных форм этих онкологических заболеваний велика роль таргетной терапии.

Подготовила **Снежана Галустова**



НОВОСТИ

У НМАПО ім. П.Л. Шупика відбувся круглий стіл з питань удосконалення онкологічної служби України



За ініціати́ви МОЗ України 12 лютого у Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика на базі кафедри управління охороною здоров'я відбувся круглий стіл «Проблемні питання удосконалення онкологічної служби України».

Захід відкрив заступник міністра охорони здоров'я України Віктор Шафранський, який відзначив особливу актуальність проблеми удосконалення онкологічної служби на сучасному етапі реформування системи охорони здоров'я України. Важливість проведення заходу підкреслили також ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика, академік НАМН України, професор Юрій Вороненко та проректор з науково-педагогічної роботи, професор Олександр Толстанов.

У круглому столі взяли участь головні спеціалісти МОЗ України зі спеціальностей «Онкологія» (В.Є. Чешук), «Онкохірургія» (І.І. Смоланка), «Гематологія» (С.В. Клименко), головний спеціаліст ДОЗ КМДА з онкології (Д.С. Осинський), представники структурних підрозділів і керівники обласних онкологічних диспансерів Вінницької, Житомирської, Чернігівської, Черкаської, Львівської областей; науково-педагогічні працівники НМАПО ім. П.Л. Шупика, президент Ради захисту прав та безпеки пацієнтів В.Г. Сердюк, представники інших громадських організацій.

У процесі обговорення розглянуто проблемні питання стану медичної допомоги хворим на онкогематологічну патологію, досвід реформування паліативної та хоспісної допомоги, необхідність стандартизації медичної допомоги онкологічним пацієнтам і роль сімейного лікаря у профілактиці та ранній діагностиці онкологічних захворювань.

За результатами виступів та обговорення учасники круглого столу ухвалили резолюцію, у якій підтримали концепцію розробки Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період 2017-2021 рр. та висловили спільну думку щодо необхідності проведення аналогічних засідань круглих столів у решті областей України з подальшим винесенням на розгляд XIII З'їзду онкологів України.

Прийнято рішення про доцільність участі фахівців у громадському обговоренні програми та проєктів нормативних документів МОЗ України з онкології.

Делегація МОЗ України взяла участь у конференції в США щодо питань біозахисту та біобезпеки у світі

Українська делегація на чолі із заступником міністра охорони здоров'я Ігорем Перегінцем взяла участь у щорічній конференції Американської асоціації мікробіологів, яка відбулася у Вашингтоні (США).

Цьогорічна зустріч була присвячена питанням біобезпеки та емерджентних інфекцій. «Основними завданнями глобальної системи біобезпеки є створення нових систем громадського здоров'я, впровадження новітніх технологій для епіднадзора та сучасних підходів для протидії спалахам інфекційних хвороб. Формування таких спроможностей є вкрай важливим, враховуючи, що поява нових інфекцій (наприклад, вірусу Зіка) стає все більш очевидною, поширення антибіотикорезистентності набуває глобальних масштабів, а застосування біологічних агентів як зброї масового знищення є цілком реальним», — підсумував результати роботи Ігор Перегінєць. Зазначимо, що в Україні завдяки активній позиції МОЗ у 2015 р. розпочато роботу з формування нової системи громадського здоров'я і створення Національного центру громадського здоров'я.

У ході візиту була проведена робоча зустріч із представниками Агентства зі зменшення загрози Міністерства оборони США щодо співпраці у сфері біозахисту та біобезпеки. Також у Посольстві України у США відбулася зустріч із представниками Державного департаменту та Міністерства оборони США щодо налагодження координації зі спрямування на лікування та реабілітацію до США українських військових.

За інформацією прес-служби МОЗ України



Психоонкологія в Україні — начало новой эры?

Психическая травма – это когда обнаруживаешь реальность.

Пока реальность не замечаешь – все в порядке, «жалоб нет».

Д. Хломов

Еще в 1960 году выдающийся швейцарский психолог Жан Пиаже выразил уверенность, что в XXI веке психология станет ведущей наукой, определяющей развитие разных аспектов жизни общества. С тех пор авторитет психологической науки планомерно растет, а ее развитие движется в сторону интеграции, многомерного синтеза разных концепций. Параллельно углубляется понимание взаимосвязей психических процессов и состояния здоровья человека, качества его жизни, эффективности лечения и реабилитации. В прогрессивных странах понимание того, что психосоциальная поддержка пациентов с онкологической патологией не менее важна, чем лечение основного заболевания, стало практически аксиомой. Доказательная медицина безоговорочно указывает на эффективность психоонкологии – области междисциплинарных исследований и клинической практики на стыке психологии, онкологии и социологии. Не секрет, что в нашей стране организация психологической помощи онкологическим больным находится в зачаточном состоянии. И все же в 2015 году наметились определенные положительные тенденции. В частности, в Национальном институте рака состоялся Совет Экспертов, посвященный проблемам психоонкологии. На нем ведущие специалисты разного профиля говорили преимущественно о необходимости обеспечения поддержки пациентов, получающих химиотерапию, но при этом многие из них оценили это событие как первый реальный шаг на пути к внедрению в Украине современных достижений психоонкологии.

С целью поддержать этот процесс мы вводим новую рубрику «Психоонкология», которая позволит нам знакомить украинских специалистов с зарубежным опытом, а также отражать прогресс этой науки в нашей стране. Остается надеяться, что он будет.

Мировой опыт борьбы с онкологическими заболеваниями показывает, что совместная работа врача, психолога и социального работника – оптимальная форма обеспечения эффективного лечения, психологического комфорта и социального благополучия онкологического пациента. Во многих странах созданы психоонкологические службы, включающие психиатров, клинических психологов, психотерапевтов, социальных работников, представителей общественных организаций. Оптимальное течение терапевтического процесса, полноценное возвращение пациента в социум или даже достойный уход из жизни – все это во многом зависит от качества психологической помощи и грамотного взаимодействия междисциплинарной команды специалистов. К настоящему времени в развитых странах психоонкология переживает бурное развитие, созданы четкие и эффективные алгоритмы помощи онкологическим больным на разных этапах лечения, разработаны специфические для этой области инструменты и методы, обеспечивается непрерывность поддержки пациента в ходе всего лечения.

В нашей стране психоонкология как отдельная дисциплина отсутствует, и наибольшее достижение в этой области – это наличие в штате онкологического учреждения опытных психологов, сотрудничество с общественными организациями. Зарубежный опыт свидетельствует, что этого недостаточно. В результате эмоциональные состояния украинских пациентов окрашены преимущественно депрессивной составляющей, широко распространены тяжелые психоэмоциональные состояния. Этому способствует множество факторов: недостаточность психологической поддержки, распространенный в обществе страх перед онкологическим заболеванием, отрицательные установки на выздоровление, отсутствие достаточной информации о современных методах лечения, высокая стоимость медикаментов, общая непростая ситуация в стране.

В Совете Экспертов принимали участие специалисты Национального института рака, Киевского городского клинического онкологического центра, Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, общественной



организации «Равное право на жизнь», представители фармацевтической компании. Как подчеркнула директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник, повышение интереса к возможностям психоонкологии закономерно, а ее развитие в нашей стране – реальная необходимость.

С целью обозначить нынешнее положение дел мы пообщались с отдельными участниками Совета Экспертов.



С позиции психиатра о проблеме рассказал действительный член Европейской ассоциации психиатров, доцент кафедры психосоматической медицины и психотерапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, руководитель Центра психосоматики и депрессий Универсальной клиники «Обериг», кандидат медицинских наук Сергей Александрович Малайров:

– Психоонкология выделилась в самостоятельную дисциплину неслучайно: это сложная междисциплинарная область знаний, которая соединяет в себе дифференциальную диагностику, психотерапию, психофармакологию, паллиативную/поддерживающую помощь. За рубежом психиатры, специализирующиеся в области психосоматики, даже отдельно проходят цикл сертификации по психоонкологии.

Первое руководство по психоонкологии (Coping With Cancer) появилось еще в 1971 году. Сегодня в развитых странах психоонкология неразрывно связана с онкологической практикой, и это не случайно, поскольку 30–50% онкологических больных на том или ином этапе развития заболевания имеют симптоматику, достаточную для выставления психиатрического диагноза. К наиболее вероятным психическим нарушениям у онкологических больных относятся:

адаптационные реакции различной тяжести, тревожные расстройства, депрессивные состояния, нарушения сознания (например, делириозные состояния), сексуальная дисфункция, суицидальное поведение. К сожалению, в нашей стране большинство таких больных не получают необходимой помощи. Психологическое обследование должно стать частью комплексного обследования больного, поступающего в онкологическую клинику. Для этого целесообразно использовать скрининговые опросники (PHQ-9, HADS).

Важно понимать, что способность пациента «переносить» онкологический диагноз и продолжительную терапию меняется в динамике и зависит от целого ряда соматических, психологических и социальных факторов. Узнав об онкологическом диагнозе, каждый больной попадает в состояние дистресса. Среди его причин – чувство вины за неправильный образ жизни, приведший к заболеванию, за пренебрежение профилактическими осмотрами, неготовность смириться с определенным телесным дефектом, снижающим качество жизни, невротическая или связанная с лечением тошнота и рвота, усиление объективной астении и многое другое. Вследствие невротизации нарушается приверженность больных терапии, что в конечном счете ухудшает прогноз.

Таким образом, одно из важных (но далеко не единственных) направлений в психоонкологии – это поддержка и психологическая коррекция онкологических больных. При этом учитываются преморбидные особенности личности и психическое здоровье, приобретенные психологические навыки, возраст, социальная ситуация, культуральные особенности и т.д. Не менее важно консультирование родственников, которые являются ближайшим окружением больного и способны оказать ему неоценимую помощь. Кроме того, серьезной задачей психоонкологии, которой за рубежом даже посвящают отдельные симпозиумы, является подготовка пациента к смерти и психологическое сопровождение умирающих – область, включающая в себя огромный круг проблем.

Психоонкология предполагает создание на базе онкологического учреждения специально обученного штата психологов. Но не только. Во всех зарубежных руководствах подчеркивается: наличие профессионалов в этой области не освобождает онколога от необходимости обладать специфическими навыками общения с пациентами.

Знания в области психоонкологии необходимы онкологу и в итоге облегчат ему работу, защищая от избыточного стресса. Онколог должен владеть ими хотя бы для того, чтобы правильно поставить задачу психологу.

Обучение онкологов должно включать целый ряд аспектов. Перечислим некоторые из них.

■ **Правила донесения информации до пациента.** Это касается как особенностей сообщения онкологического диагноза, так и информирования о лечении, возможностях реконструкции, вероятных осложнениях и неизбежных побочных эффектах. До сих пор общение хирурга с пациентом нередко соответствует патерналистской модели – врач сам решает, какую информацию донести до больного. В то же время за рубежом практикуются партнерские отношения врача и пациента, когда больной имеет право решать свою судьбу. Задача врача – информировать о заболевании, но информировать правильно. Особенно важно обучение начинающих докторов и среднего медицинского персонала правилам психологического собеседования.

■ **Особенности общения с пациентами, находящимися в неоптимальных психических состояниях.** В частности, онколог должен владеть специфическими навыками, позволяющими переводить диалог в конструктивное русло при общении с невротизированными пациентами.

■ **Особенности общения с терминальным больным и его родственниками,** в том числе при переводе в хоспис. Онколог должен иметь четко сформированные профессиональные навыки, которые психологически защитят не только пациента, но и самого врача. Формальное отношение к этому процессу недопустимо.

■ **Возможности фармакотерапии осложнений специфического системного противоопухолевого лечения.** Известно, что химиотерапия приводит к серьезным вегетативным нарушениям (тошнота, рвота, ухудшение аппетита и снижение веса, тревога, нарушение сна). Для их коррекции назначают широкий спектр медикаментов, повышающих качество жизни: успокаивающие, снотворные, противорвотные средства и препараты для улучшения аппетита.

В то же время сегодня существуют препараты, соединяющие несколько свойств в одном. Например, антидепрессанты, обладающие одновременно снотворным эффектом, повышающие аппетит и параллельно воздействующие на рвотный центр в центральной нервной системе. Об этом знают психиатры, но не знают онкологи. Отсутствие адекватной терапии, рассчитанной на купирование психических состояний, часто приводит к тому, что пациент занимается самолечением, принимая привычное успокоительное, кардиотропные и другие препараты. Это может оказать отрицательное влияние на терапевтический процесс, в том числе за счет нежелательных лекарственных взаимодействий.

Таким образом, ближайшие перспективы развития психоонкологии в Украине представляются как обучающий проект для врачей, причем не только психологов/психиатров, но и онкологов. При этом основные усилия должны быть направлены на обучение интернов и молодых специалистов-онкологов. Курс по психоонкологии, возможно, не нужен в рамках общей обучающей программы. Это, скорее, вопрос повышения квалификации для врачей, специализирующихся в онкологии. Сертификация в области психоонкологии не только повысит конкурентоспособность молодого специалиста, но и позволит ему работать на уровне современных мировых стандартов. Обучение должно быть удобным для практикующего врача, например, в виде интерактивного интернет-проекта без отрыва от производства.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский:

— В современном мире доступ к информации все более расширяется, поэтому некоторые пациенты могут самостоятельно разобраться в актуальных для них вопросах, в том числе отыскать необходимых специалистов и обеспечить себе психологическую поддержку. В итоге они активно участвуют в планировании лечения, находятся в диалоге с лечащим врачом. Но подавляющее большинство онкологических больных остро нуждаются в психологической помощи, а также адекватном информировании о своем заболевании, методах лечения и реабилитации.

Следует учитывать, что лечение опухолей мочеполовой системы часто приводит к коренному изменению качества жизни больных. Расширенные хирургические вмешательства на органах мочеполовой системы и последующие реконструктивные операции изменяют привычный образ жизни больного, в некоторых случаях влияя на его внешний вид (например, когда имеет место выведение стомы на кожу с необходимостью носить мочеприемник). Иногда производится удаление одного органа и формирование нового, в результате изменяется нормальная функция

мочеиспускания, у мужчин может пострадать эректильная функция и т.д. В этих случаях очень важно помочь пациенту адаптироваться к новому состоянию. Психологическая подготовка к лечению и психологическая помощь на разных его этапах необходимы в первую очередь для того, чтобы пациент был нацелен на выздоровление и сохранил ощущение себя как полноценного члена общества.

Сегодня в роли психолога чаще всего выступает лечащий врач. Поэтому очень важно, чтобы он хорошо ориентировался в признаках, свидетельствующих о необходимости обеспечить профессиональную психологическую или психиатрическую помощь пациенту.

Целесообразно организовать рутинное психологическое тестирование всех больных, поступающих на лечение в онкологическое учреждение, или хотя бы изначально выделить критерии, позволяющие предполагать, что больному нужно особое внимание психолога. Например, мы можем исходно говорить о неадекватности, когда речь идет о пациентах с запущенными стадиями заболевания, которые до последнего избегали медицинской помощи и обратились к врачу, длительно страдая от болезненных симптомов.

Это же касается пациентов с когнитивными нарушениями, психиатрическими диагнозами в анамнезе и некоторыми другими состояниями.

В онкологии очень важен фактор времени: чем раньше начато лечение, тем лучшим будет результат. Но далеко не все пациенты психологически готовы к этому. Показателен пример, когда мужчина обратился к нам в клинику по поводу опухоли почки, ему была предложена операция... но он не поверил в ее необходимость. Он снова обратился к нам спустя два года. За это время опухоль существенно увеличилась в размерах, и вместо органосохраняющей операции, которая была бы проведена ранее, ему потребовалась нефрэктомия. И это далеко не худший исход из возможных, ведь при некоторых опухолях месяцы промедления чреватые развитием метастазов.

Это поднимает новый пласт проблем: мы не всегда имеем достаточно времени и навыков психолога, чтобы аргументированно убедить пациента оперироваться. Если лечащий врач рекомендует операцию, а пациент не доверяет ему, сомневается в диагнозе или охвачен страхом, то профессиональный психолог сможет найти правильные слова, грамотно мотивировать к лечению.

В целом внедрение и развитие психоонкологии в нашей стране очень важно. Каждому онкологическому учреждению нужна психологическая служба с четко организованной деятельностью, действующими протоколами диагностики и оказания психологической помощи. Подчеркну: соответствующие интервенции, такие как психологическое тестирование и первичная психологическая помощь, должны проводиться при поступлении больного в клинику или на этапе подготовки к операции. Лечащий врач тоже должен понимать, как много внимания требует конкретный пациент, есть ли у него когнитивные расстройства, нужно ли более тщательно объяснить все нюансы лечения, возможные риски. Не менее важна психологическая помощь в послеоперационном периоде, в период реабилитации и наблюдения. Ведь наша глобальная цель — не просто лечить пациента, но помочь ему вернуться к полноценной жизни.



Главный онкохирург Министерства здравоохранения Украины, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смолянка:

— Если говорить о проблеме в целом, важно понимать, что пациенты онкологического профиля — это особая категория больных, общение с которыми требует специальных знаний и навыков. Некоторые из них способны психологически адаптироваться к своему диагнозу и методам противоопухолевого лечения, а некоторые — нет, причем спрогнозировать этот процесс (как и воздействовать

на него) без использования специфических методов психоонкологии крайне сложно. Кроме того, онкологические больные нередко страдают сопутствующими психическими заболеваниями, которые могут как предшествовать развитию рака, так и возникать во время лечения в связи с переживаниями по поводу диагноза или противоопухолевой терапией. В зарубежных госпиталях психологическая и физическая реабилитация онкологических пациентов входит в стандарты и протоколы лечения, причем оценка психологического состояния проводится каждому пациенту. Заметную роль в поддержке онкологических пациентов также играют социальные коллективы, пациентские и другие общественные организации.

Если говорить непосредственно о раке грудной железы (РГЖ), то это заболевание само по себе поднимает дополнительный пласт проблем. В общественном сознании глубоко укоренилось восприятие женской груди как символа красоты и привлекательности. Сам факт заболевания, операционная травма этого органа или его полное удаление крайне болезненно воспринимаются не только самой пациенткой, но и ее близкими. Известны случаи, когда пациентки с подтвержденным диагнозом РГЖ длительно отказывались от лечения, боясь потерять семью и будучи уверенными, что операция уничтожит их привлекательность. Кроме того, медицинской общественностью разных стран активно обсуждаются случаи суицида среди онкологических больных, разрабатываются подходы к их профилактике.

Значительную роль в адаптации пациенток с РГЖ играет развитие органосохраняющей хирургии и реконструктивных вмешательств. Подход к ведению пациенток с РГЖ, практикующийся в зарубежных клиниках, предполагает, что каждый врач, будь то онкохирург, химиотерапевт или лучевой терапевт, информирует о возможностях реконструкции грудных желез и других способах улучшения качества жизни.

При выборе варианта хирургического лечения РГЖ и последующей реконструкции очень важно понимать, как женщина воспринимает себя, насколько честна с врачом, каковы ее планы на будущее, социальная и семейная ситуация. Безусловно, есть области, в которых необходима профессиональная помощь психолога или психиатра, но и сам лечащий врач должен ориентироваться во многих вопросах, выходящих за рамки сугубо онкологической практики. Кроме того, онкохирург должен уметь определить, в каких случаях необходимо направить пациентку к психологу и психиатру (которые, в свою очередь, должны быть в штате онкологического учреждения). Это очень важно.

Сопутствующее психическое расстройство может стать определяющим для выживания пациентки. Исследования показывают: почти у 30% онкологических больных проявляются симптомы тревоги, которая нередко связана с фобическим или паническим расстройством. Согласитесь, онкологу крайне сложно лечить пациентку, которая находится в панике.

Основная особенность психоонкологии — тесная интеграция психологической помощи в процесс комплексного ведения онкологического пациента, регламентированное взаимодействие между онкологом и специалистами психоонкологической службы в рутинной клинической практике. На заседании Совета Экспертов мы много говорили о конкретных мерах, которые должны быть приняты в ближайшее время для улучшения существующей ситуации. Все эти предложения были отражены в резолюции.



Заведующий отделением маммологии Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникушко:

— Онкологические заболевания и психологическое состояние человека связаны теснейшим образом. Помимо страха перед диагнозом, непонятный процесс лечения затрагивает органы, тесно связанные с самооценкой человека (в особенности если речь

Продолжение на стр. 14.

Психоонкологія в Україні — начало новой эры?

Продолжение. Начало на стр. 12.

идет об опухолях грудной железы или мочеполовой системы), и вызывает огромное количество переживаний. Неслучайно в развитых странах с каждым годом углубляется понимание роли психоонкологической службы в общем лечебном процессе. В течение многих лет Национальная онкологическая сеть США (NCCN) выпускает и обновляет рекомендации по ведению дистресс-синдрома у онкологических больных. Эти рекомендации признаны мировой общественностью одними из наиболее систематизированных и авторитетных, они содержат стандарты оценки дистресс-синдрома, психологические характеристики пациентов, стандарты их ведения и многое другое.

Яркой иллюстрацией актуальности психоонкологии, как и возможности влиять на выживаемость пациентов путем воздействия на их психическое состояние, являются результаты исследования, которое провела известная исследовательская группа из Эдинбургского университета (Шотландия). В это исследование были включены пациентки с РГЖ, имевшие идентичные характеристики опухолей и сходные другие параметры (такие как возраст, сопутствующие заболевания и т.д.), а также получавшие одинаковое стандартное лечение. Они были разделены на три группы: первую составляли женщины, занимающиеся умственным трудом и обладающие высоким коэффициентом интеллекта (IQ), вторую группу — женщины, занимающиеся низкоквалифицированным трудом, не связанным с интеллектуальными нагрузками, третью — женщины с врожденными либо приобретенными когнитивными расстройствами. То есть единственным существенным различием между сравниваемыми группами был уровень интеллекта участниц. При долгосрочном наблюдении оказалось, что результаты онкологического лечения между этими группами достоверно отличались. Наилучший эффект был достигнут у пациенток с наиболее низким IQ; у самых интеллектуальных пациенток отмечались наихудшие результаты. Авторы исследования пришли к выводу, что ухудшение результатов лечения при высоком показателе IQ объясняется интенсивностью мыслительных процессов и связанных с ними переживаний. Постоянный анализ пациенткой информации о заболевании и собственном состоянии, недоверие к врачам, рефлексия приводят к высокому уровню стресса. Из собственной практики отмечу, что пациентки, которые в процессе лечения психологически замыкаются, не принимают поддержку окружающих, проявляют недоверчивость, чаще всего терпят неудачу в борьбе с заболеванием.

Научно доказана тесная взаимосвязь между психическим состоянием и гормональным фоном, интенсивностью иммунных реакций и другими процессами в организме, значимыми для выздоровления; психосоматическая природа подтверждена приблизительно для 68% всех заболеваний, которые изучены к настоящему времени. Показательный пример подобной взаимосвязи — случаи, когда резкий стресс вызывает у женщин нарушение менструального цикла. Сохранились свидетельства, что такие нарушения были массовым явлением в начале Второй мировой войны.

Сегодня мы вынуждены двигаться от глубочайшего советского материализма и стигматизированной психиатрии к новому пониманию психики и духовности человека, его отношений с миром и самим собой. К сожалению, этот процесс происходит медленно, хотя он остро необходим. Психика скрывает в себе реальные ресурсы, способные помочь онкологическому больному на пути к выздоровлению. И эти ресурсы должны использоваться наряду со специфическим противоопухолевым лечением.

У онкологических пациентов восприятие информации из окружающего мира (внешняя перцепция) нередко становится «краеугольным камнем» выздоровления, ведь оно тесно связано с перцепцией собственного тела и ощущением качества жизни в целом.

Не секрет, что многие психиатрические осложнения связаны с приемом противоопухолевых препаратов. В особенности это касается химио- и гормонотерапии (в частности, гормональных препаратов центрального действия). Эмоциональные нарушения, возникающие на фоне длительной терапии, широко распространены и существенно усложняют общение пациентки с окружающими. После прекращения приема препарата эмоциональное состояние нормализуется, но в период лечения это значимая точка приложения для усилий психолога.

Отдельный важный аспект психоонкологии касается профилактики и коррекции профессионального выгорания онкологов. По моему мнению, в тот или иной период в психологической помощи и поддержке нуждается каждый из нас.

Профессия накладывает на специалиста определенный отпечаток, это очевидно и не должно игнорироваться. Психолог должен быть в штатном расписании любого многопрофильного госпиталя, а не только онкологических учреждений.

Если говорить об Украине, сегодня очень важно преподавание основ психоонкологии в рамках последипломного образования онкологов, а также внедрение в клиническую практику простого и эффективного алгоритма, позволяющего своевременно выявить у пациентов состояния, требующие помощи психолога или психиатра. Каждый онколог должен иметь общее представление о возможных психологических или психиатрических проблемах пациента и, направляя к психологу, уметь грамотно объяснить больному такую необходимость.

К сожалению, далеко не каждый практикующий врач способен оценить прикладную роль работы психолога. Тем важнее внимание к вопросам психоонкологии, появляющееся в нашей стране в последнее время. Подписание резолюции можно рассматривать как начало сложного, но значимого пути. Сегодня важна этапность, четкая организация и лечебного, и реабилитационного процесса. В итоге пациент должен выходить из лечебного учреждения с психологической установкой на здоровье, а не на болезнь или инвалидность. По моему глубокому убеждению, без психоонкологии обеспечить современное лечение невозможно, а качество жизни (если мы говорим об онкологических больных) зачастую важнее ее продолжительности. Мы должны осознать, сколько проблем в процессе лечения может быть создано из-за отсутствия времени у врача или неверно сказанного слова, сколько проблем может быть решено, если вовремя и профессионально поддержать пациента...

Остается рассчитывать, что за проведением Совета Экспертов и принятием резолюции последуют реальные действия, направленные на внедрение психоонкологии в нашей стране. Это предполагает системный подход, принципиально отличающийся от спорадической, точечной помощи штатного психолога или представителей волонтерских организаций, которая практикуется в украинских онкологических учреждениях.

Понятно, что проблем сегодня больше, чем возможностей для их решения, но важно понимать: достичь мировых стандартов оказания онкологической помощи невозможно, игнорируя психоонкологию. В некоторых случаях, пренебрегая инструментами, которые предлагает эта молодая наука, невозможно даже соблюсти права человека — как пациента, так и онколога.

Подготовила Катерина Котенко



Резолюция

Резолюция Совета Экспертов содержит конкретные предложения, реализация которых способна обеспечить первые шаги по внедрению психоонкологии в Украине.

1. Создание междисциплинарной рабочей группы по разработке мероприятий для улучшения медико-психосоциальной поддержки пациентов, получающих химиотерапию. В состав рабочей группы предлагается ввести специалистов в области онкологии, психиатрии, психологии/психотерапии, а также социальных работников и представителей ассоциаций онкологических пациентов.
2. Разработка системы информационных ресурсов для онкологов, посвященных социально-психологической помощи как действенному инструменту лечения онкологических больных. В частности:
 - разработать учебно-методические материалы по психологическому сопровождению онкологических больных, включая разработку критериев выбора онкологом уровня оказания психологической помощи пациентам (информационная беседа, психологическое консультирование или консультация психиатра);
 - предложить Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) для комплексной

экспресс-оценки тревожных и депрессивных расстройств (рекомендуется как приложение к унифицированному клиническому протоколу первичной, специализированной и высоко-специализированной медицинской помощи);

- обеспечить подготовку и проведение междисциплинарных мероприятий (круглых столов, конференций) по предоставлению помощи онкологическим пациентам;
 - ввести адаптированный курс по психиатрии и психологии для онкологов-интернов, а также в рамках последипломного образования онкологов. Обучающий курс должен охватывать как психологическое и психиатрическое сопровождение онкологических больных, так и особенности психологической помощи медицинскому персоналу.
3. Разработка системы оказания психологической помощи больным, получающим химиотерапию, а также членам их семей:
 - принять меры по разработке и внедрению учебно-методических материалов,

которые должны включать общую информацию о химиотерапии, средствах профилактики и лечения побочных эффектов, а также психологические аспекты поддержки пациентов;

- обеспечить запуск горячей телефонной линии психологической помощи онкологическим больным, а также членам их семей;
- способствовать развитию интернет-ресурсов, где онкологические больные и члены их семей могут получить квалифицированные советы и найти контакты специалистов.

4. Обеспечение консультативной помощи психиатра, медицинского или практического психолога и социального работника в медицинских учреждениях онкологического профиля.

5. Активное привлечение общественных организаций к мероприятиям по поддержке и информированию онкологических больных, получающих химиотерапию, а также их родственников.

Реконструктивная хирургия при раке молочной железы и возможности химиотерапии при метастазировании в область реконструкции

Сегодня реконструктивные хирургические вмешательства признаны неотъемлемой составляющей комплексной программы лечения рака груди у женщин. Реконструкция молочной железы после проведенной мастэктомии позволяет воссоздать внешний вид и в некоторых случаях является единственным условием, при котором женщина соглашается на операцию. О современных методах реконструкции молочной железы, а также возможностях химиотерапии в случае метастазирования в область реконструкции нам рассказали специалисты.



Заведующий хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникусько:

— Реконструктивные вмешательства классифицируют в зависимости от времени проведения (одномоментная и отсроченная реконструкция) и техники выполнения (с использованием силиконового имплантата либо аутологичных тканей).

Каждый вид реконструкции имеет свои преимущества и недостатки, но в любом случае восстановление внешнего вида молочной железы — важное условие сохранения высокого качества жизни женщины и компенсации ятрогенных повреждений, вызванных онкологическим лечением.

Выбор хирургической техники основывается на размерах молочной железы и дефекта, производится с учетом пожеланий пациентки. В последние годы во многом благодаря развитию ранней диагностики опухолей и эволюции лекарственной терапии большое распространение приобрели органосохраняющие операции, которые позволяют сберечь внешний вид женской груди либо восполнить незначительный дефект аутологичной жировой тканью.

В случае если не удастся достичь чистоты края резекции либо у больной изначально существуют противопоказания к проведению органосохраняющей операции, рекомендуется проведение мастэктомии с возможной реконструкцией молочной железы — одномоментной или отсроченной. Пластическая операция, выполняемая одновременно с удалением опухоли, дает наилучший косметический эффект при использовании кожно-сохранных техник. Позволяет избежать повторного хирургического вмешательства, а также обеспечивает женщине максимальный психологический комфорт. Неслучайно многие пациентки настаивают на этом виде реконструкции.

В то же время, с точки зрения онкологического лечения, одномоментная реконструкция не всегда возможна, особенно если в послеоперационном периоде планируется лучевая терапия. Последующее лечение может нарушить процесс приживления имплантата, стать причиной непредвиденных осложнений. В связи с этим пациентке нередко предлагают отсроченную реконструкцию, которая осуществляется по завершении онкологического лечения, когда риск рецидива минимален. В любом случае перспективы реконструкции важно обсудить до начала лечения, ведь во время удаления опухоли может быть подготовлено ложе для последующей отсроченной реконструкции.

Реконструкция с использованием силиконового имплантата отличается простотой и быстротой выполнения, часто осуществляется одновременно с удалением опухоли и может быть выполнена у пациенток с низким исполнительным статусом. В отсроченном периоде этот вид реконструкции требует применения эспандеров для создания избытка кожи. Это метод выбора при наличии противопоказаний к реконструкции аутологичными тканями. Кроме того, женщины часто выбирают имплантаты, исходя из эстетических соображений. Поскольку при реконструкции имплантатом нет возможности полностью воспроизвести вид и консистенцию контралатеральной молочной железы, для достижения оптимального косметического результата и снижения онкологического риска нередко рекомендуют двухстороннюю мастэктомию.

Реконструкция имплантатами противопоказана в случае инфильтрации кожи опухолью, при необходимости проведения лучевой терапии на послеоперационный рубец, а также при отечно-инфильтративных формах рака молочной железы (РМЖ) даже в случае достижения полной регрессии после неоадьювантной полихимиотерапии. Этот метод технически невыполним при средне-большом и большом размере реконструируемой молочной железы, патологически избыточном весе у женщины.

Реконструкция аутологичными тканями (свободными лоскутами либо с использованием питающей ножки) насчитывает целый ряд подходов, которые приобрели широкое распространение. Название конкретного вида реконструкции состоит из названий реконструируемого органа и места-донора (например, реконструкция TRAM-, LD-лоскутом).

Повышение качества микрохирургических техник привело к появлению метода реконструкции с использованием перфораторных свободных лоскутов, ставшего в настоящее время

стандартной процедурой. Этот метод минимизирует повреждение передней брюшной стенки по сравнению с TRAM-лоскутом, сохраняя мышцу и, как следствие, силу брюшной стенки, а также снижает уровень образования грыж.

В целом аутологичная реконструкция — операция повышенной категории сложности, для проведения которой необходимо дополнительное оборудование. Она занимает продолжительное время (в 2,5 раза больше по сравнению с реконструкцией имплантатом), требует адекватного анестезиологического пособия и показана только пациенткам с высоким или средним исполнительным статусом. У пациенток с избыточным весом она позволяет достичь дополнительных эстетических преимуществ за счет удаления избытка тканей, которые потом используются для реконструкции.

В то же время аутологичная реконструкция приводит к образованию дополнительных рубцов и некоторому ограничению функции места-донора. Восстановление пациентки в послеоперационном периоде происходит дольше, чем при реконструкции с применением имплантата. Но в целом при выполнении опытными хирургами аутологичная реконструкция более надежна и гораздо менее подвержена осложнениям по сравнению с реконструкцией имплантатами. Практика показывает, что, несмотря на сложности, после реконструкции аутологичными тканями пациентки имеют более стабильный эстетический результат и чаще удовлетворены лечением.



Ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юлианна Александровна Тимовская рассказала о возможностях химиотерапевтического лечения при метастазировании в область реконструкции:

— Лечение РМЖ в силу самой локализации неразрывно связано с эстетическими и психологическими аспектами. Женщины испытывают страх перед лечением, поскольку боятся потерять привлекательность. И хотя современные методы лечения во многих случаях позволяют женщине сохранить грудь, нередко соотношение размеров опухоли и молочной железы является непреодолимым препятствием для выполнения органосохраняющей операции. Такая ситуация может быть связана не только с большими размерами опухоли, но и с малым размером груди.

Несмотря на это, некоторые пациентки категорически отказываются от мастэктомии. В таком случае им можно предложить проведение неоадьювантной полихимиотерапии. При уменьшении размеров опухоли в ходе неоадьювантной терапии пациентке может быть проведена органосохраняющая операция. Однако в 20-30% случаев опухоль оказывается резистентной к химиотерапии, она не уменьшается в размерах на фоне лечения либо даже увеличивается. При невозможности проведения органосохраняющих операций даже после курсов химиотерапии некоторые пациентки соглашаются на проведение мастэктомии. Часть пациенток категорически отказываются от полного удаления молочной железы даже в такой ситуации. В этом случае выполнение мастэктомии с одномоментной реконструкцией нередко является единственным условием, при котором женщина соглашается на хирургическое лечение. Таким пациенткам проводится мастэктомию с одномоментной реконструкцией аутологичными тканями с использованием TRAM- или LD-лоскута. Такой вид реконструкции позволяет проводить последующее онкологическое лечение, в том числе с облучением зоны реконструкции.

В послеоперационном периоде, исходя из результатов патогистологического исследования, пациенткам назначают адьювантную химиотерапию, часто с заменой цитостатика; при выявлении метастазов в лимфатические узлы используют усиленные режимы химиотерапии. Таким образом, на этапе первичного лечения пациентка может быть пролечена с использованием двух режимов цитостатической терапии, часто с антрациклинами и таксанами. И именно эти больные, у которых изначально наблюдалась резистентность к неоадьювантной химиотерапии, относятся к группе повышенного риска метастазирования в область реконструкции.

Выделяют следующие три типа метастазирования в зону реконструкции:

— метастазирование в кожу аутоотрансплантата или остатка молочной железы;

- метастазирование в подкожную жировую клетчатку;
- метастазирование в мышечную ткань аутоотрансплантата.

Приблизительно у половины таких пациенток параллельно выявляются метастазы в надключичных лимфоузлах либо отдаленные метастазы — в костях, легких и т.д. Таким пациенткам в подавляющем большинстве случаев показана только химиотерапия. Следует подчеркнуть, что при наличии метастазов только в области реконструкции адекватное лечение дает пациентке шанс на положительный исход заболевания. При корректном проведении химиотерапии и вплотствии с облучением или хирургическим лечением можно добиться как минимум стойкой ремиссии. В большинстве случаев на этом этапе лечения пациентки уже получали антрациклины, таксаны и в некоторых случаях препараты платины. Поэтому для них крайне важен правильный подбор схемы терапии, которая обеспечит максимальный ответ.

В этом случае мы отдаем предпочтение схемам с включением пероральной опции: капецитабин, винорельбин. При высокой эффективности такая терапия обладает сниженной токсичностью, что крайне важно для пациенток, предварительно получивших минимум две линии химиотерапии. Ни капецитабин, ни винорельбин не имеют выраженного эмметогенного эффекта, что выгодно отличает такой подход от других. Кроме того, на фоне терапии практически не наблюдается случаев полной алопеции. Оба препарата характеризуются высокой активностью именно в мягких тканях, а также удобством дозирования и возможностью коррекции токсичности. Немаловажно, что режим терапии удобен для пациентки, так как в большей степени терапия проходит в амбулаторных условиях. **Ежедневное длительное применение капецитабина выгодно отличает его от внутривенных альтернативных режимов, поскольку обеспечивает накопление высоких концентраций действующего вещества в зоне метастазирования,** в том числе при метастазах, расположенных в подкожной жировой клетчатке.

И еще одно преимущество: при достижении полной или практически полной регрессии метастазов после 4-6 курсов химиотерапии комбинацией с капецитабином нет необходимости в инфузионной терапии, но можно продолжать пероральную терапию капецитабином. Зарубежные исследования показали эффективность схем лечения, при которых капецитабин вначале сочетается с инфузиями цитостатика, а затем его прием продолжается в виде монотерапии. Такой подход хорошо себя зарекомендовал также у больных раком ободочной кишки, раком желудка; доказано его положительное влияние на выживаемость пациентов.

Несколько курсов монотерапии капецитабином могут быть назначены после хирургического удаления метастазов. Кроме того, терапия капецитабином может быть продолжена на фоне лучевой терапии: как известно, капецитабин обладает радиомодифицирующим действием. Доказано, что капецитабин не ухудшает переносимость лучевой терапии, но при этом повышает ее эффективность. **Как показали зарубежные исследования, такой вариант лечения позволяет добиться продолжительного безрецидивного периода, а примерно в 20% случаев — полной победы над заболеванием.** Напомним, что речь идет о пациентках, которые ранее получали химиотерапию до и после операции и при этом не отвечали на нее надлежащим образом.

Важно учитывать, что, хотя внутренние метастазы РМЖ более серьезны с точки зрения прогноза заболевания, метастазирование в зону реконструкции переживается пациенткой особенно болезненно. Ранее она боролась за эстетический результат лечения, а теперь вынуждена ежедневно наблюдать новообразования, которые заметны на коже и часто болезненны. Как правило, поверхностные метастазы в зоне реконструкции деморализуют женщин намного сильнее, чем метастазы внутренних локализаций, которые не только незаметны, но часто асимптоматичны. Достижение быстрого визуального эффекта от регрессии опухоли, нередко наблюдаемое на фоне терапии капецитабином, обеспечивает пациенткам значительную моральную поддержку. Женщины видят эффект химиотерапии, испытывают положительные эмоции, начинают доверять препарату и демонстрируют высокую степень приверженности лечению, а в некоторых случаях даже боятся прекращать лечение, когда в нем уже нет необходимости.

Конечно, проблема выбора оптимального метода лечения актуальна и для тех пациенток с метастазами в зону реконструкции, которые ранее не получали неоадьювантной химиотерапии, а первично перенесли мастэктомию. Но для таких больных шире выбор химиотерапевтических опций. Им можно предложить больше вариантов лечения, в том числе с включением капецитабина.

Подготовила **Катерина Котенко**

Молекулярно-генетичні аспекти патогенезу раку яєчників

Протягом останніх 50 років рак яєчника (РЯ) залишається основною причиною смерті онкогінекологічних хворих, особливо в індустріально розвинених країнах. Смертність від РЯ перевищує смертність від усіх онкогінекологічних захворювань разом узятих [1, 2] і посідає п'яте місце серед причин смерті від усіх злоякісних пухлин у жінок [2, 3]. Високі показники смертності при РЯ зумовлені тим, що початкові стадії (I-II) захворювання діагностують лише у третини вперше виявлених хворих, а поширені форми становлять 70% спостережень [4]. П'ятирічна виживаність при РЯ становить 20-25% [2, 4]. Хоча Україна належить до країн, що розвиваються, за даними Національного канцер-реєстру, показники захворюваності досить високі – 15,5 на 100 тис. жіночого населення з тенденцією до зростання за стабільно високих показників смертності – 8,1 на 100 тис. Протягом одного року після встановлення діагнозу РЯ помирає 40,2% з уперше виявлених хворих [5, 6]. Колосальні зусилля з покращення ранньої діагностики, зокрема протеомікс білкових молекул, асоційованих з РЯ, високоінформативні променеві методи діагностики, зусилля, спрямовані на лікування поширених форм РЯ (агресивне хірургічне та інтенсивне медикаментозне), не вплинули на цю сумну статистику. Однією з фундаментальних причин відсутності позитивної динаміки в розв'язанні проблеми РЯ може бути хибність нашого розуміння природи цього захворювання.



Н.А. Володько

Класична концепція патогенезу епітеліального РЯ ґрунтувалася на положенні про те, що всі нозологічні форми РЯ походять з поверхневого незрілого целомічного епітелію, що вкриває поверхню яєчника, або з кортикальних інклюзивних кіст, утворених цим епітелієм [4, 7]. У результаті метапластичних змін целомічний епітелій здатен диференціюватися в епітелій серозного, муцинозного, ендометріюїдного типів тощо. Через нагромадження мутацій виникають відповідні варіанти РЯ, серед яких більшість (70%) становлять високоепітеліальні серозні карциноми. Усі епітеліальні злоякісні пухлини яєчника вважалися однією хворобою. Водночас залишалося нез'ясованим, які процеси передують виникненню РЯ (кісти? пограничні пухлини?) та який стан слід вважати передраком яєчника, що до деякої міри зумовлювало невисоку ефективність запропонованих скринінгових програм [3].

Клінічні спостереження та фундаментальні дослідження останнього десятиліття змусили переглянути традиційну концепцію патогенезу РЯ. Усе більш очевидно ставала гетерогенність цього захворювання. На підставі ґрунтового молекулярно-генетичного та клініко-морфологічного аналізу I.-M. Shih та R. Kurman вперше сформулювали принципово нову дуалістичну модель патогенезу РЯ, яка розподіляє всі типи яєчникових карцином на дві категорії: I тип – низькозлоякісний, II тип – високоепітеліальний [8].

До пухлин I типу – низькозлоякісних – віднесли спочатку низькозлоякісний серозний, ендометріюїдний, муцинозний, світлоклітинний РЯ. Вони схильні до повільного росту, мають торпідний перебіг, у клінічній практиці зустрічаються у вигляді великих кістоподібних мас без перитонеальної дисемінації. Незважаючи на великі розміри пухлин, їх виявляють переважно в I стадії. Для пухлин I патогенетичного типу характерна невисока чутливість до цитостатиків. Низькозлоякісні (високоепітеліальні) серозні карциноми (НЗСК) часто асоційовані з мутаціями KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, PPP2R1A, що призводять до пошкодження сигнальних шляхів [9-14]. Мутації генів KRAS, BRAF, ERBB2 було ідентифіковано також у серозних пограничних пухлинах, причому типи мутацій були однакові в проліферуючих кістах з атипією та в 2/3 НЗСК [9-14]. Тому пограничні пухлини яєчників обґрунтовано можна вважати передраковими станами НЗСК [11, 12]. Пухлини I патогенетичного типу є генетично нестабільними, проте виявлені генетичні зміни притаманні лише цьому типу. Shih та співавт. продемонстрували окремий тип метилювання ДНК, який зустрічається при серозних цистаденомах, пограничних та НЗСК, проте ніколи не виявляється при високоепітеліальних серозних карциномах [15].

Пухлини II патогенетичного типу добре відомі клініцистам як високоепітеліальні, агресивні. Їх виявляють на поширених III-IV стадіях з вираженим карциноматозом, навіть якщо ураження яєчників має зовсім невеликі розміри. Для пухлин II патогенетичного типу характерна швидка прогресія та висока летальність, незважаючи на первинно високий рівень відповіді на хіміотерапію. До них віднесли серозні низькодиференційовані високоепітеліальні та низькодиференційовані ендометріюїдні карциноми. Саме вони становлять майже 75% усіх випадків РЯ. У 95% пухлин II патогенетичного типу виявляють мутації TP53 [16], але не знаходять мутацій, притаманних низькозлоякісним формам РЯ. На момент діагностики вони демонструють значну кількість хромосомних аберацій, але в ході розвитку хвороби залишаються генетично стабільними. У 50% спорадичних високоепітеліальних серозних карцином зустрічається інактивація гена BRCA, зумовлена мутаціями або гіперметилуванням промотора (рис.).

Тривалий час передракові стани високоепітеліальних серозних карцином (ВЗСК) яєчників залишалися

невідомими. Відкриття, що висвітлювало їх походження і принципово вплинуло на сучасну концепцію РЯ, сталося на початку тисячоліття під час аналізу операційного матеріалу профілактичних сальпінгофоректомій у жінок з BRCA-мутаціями [17-23]. Дослідники сподівалися знайти початкові передракові зміни яєчників у здорових жінок з підвищеним генетичним ризиком. Проте результати досліджень не виявили змін у тканині видалених яєчників, натомість в епітелії фібрілярних фаллопієвих труб було виявлено серозні інтраепітеліальні карциноми in situ [24]. Більше того, у серозних трубних інтраепітеліальних карциномах (СТІК) виявилися гіперекспресованими продукти тих самих онкогенів – циклін E1, Rsf-1, синтетаза жирних кислот, що і у ВЗСК. Гіперекспресованим був також мутантний білок TP53. Причому типи мутацій СТІК та ВЗСК яєчників були однаковими [17, 20, 26]. Ці факти свідчили, що СТІК можуть бути передраком для ВЗСК. Отже на підставі молекулярних досліджень отримано докази трубного (фібрілярного) походження принаймні BRCA-позитивних ВЗСК [17, 25]. Чому ж раніше СТІК не розглядали як передрак яєчника? Очевидною є причина – передракові патологічні зміни яєчника шукали в самому яєчнику. Дослідження труб здійснювалося в доволі обмеженому обсязі (переважно 1-2 зрізи в ампулярній частині з ділянкою фібрілярної або без неї). Сьогодні Американська асоціація директорів відділів хірургічної патології рекомендує 2-етапний підхід до дослідження труб залежно від ризику наявності СТІК. Має бути зроблено мінімально по три зрізи в істмічній, ампулярній та фібрілярній частинах із кроком у 2-3 мм. Такий підхід аналогічний SEE-FIM протоколу, запропонованому Medeiros при дослідженні матеріалу від жінок з мутаціями BRCA1 та BRCA2 [21].

Наступні серії досліджень фаллопієвих труб у хворих зі спорадичними ВЗСК (без мутацій BRCA) згідно з SEE-FIM протоколом [16] виявили СТІК у 45-60% [26, 27]. Це дозволило зробити висновок про те, що спорадичні ВЗСК, подібно до тих, що виникли в жінок з вродженими BRCA-мутаціями, виникають зі СТІК [19]. Водночас СТІК були виявлені лише при ВЗСК, але не при ендометріюїдному, світлоклітинному, муцинозному РЯ. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що СТІК мають коротші теломери, ніж ВЗСК [27]. Саме цей важливий факт більше, ніж будь-який інший, свідчить про те, що СТІК є джерелом ВЗСК, а не навпаки.

Проте СТІК знайдені в 66% досліджених ВЗСК. Звідки взялася решта?

Другий можливий механізм розвитку ВЗСК, на думку R. Kurman, – імплантація нормального фібрілярного епітелію на оголеній після овуляції поверхні яєчника. Цей епітелій здатен формувати кортикальні

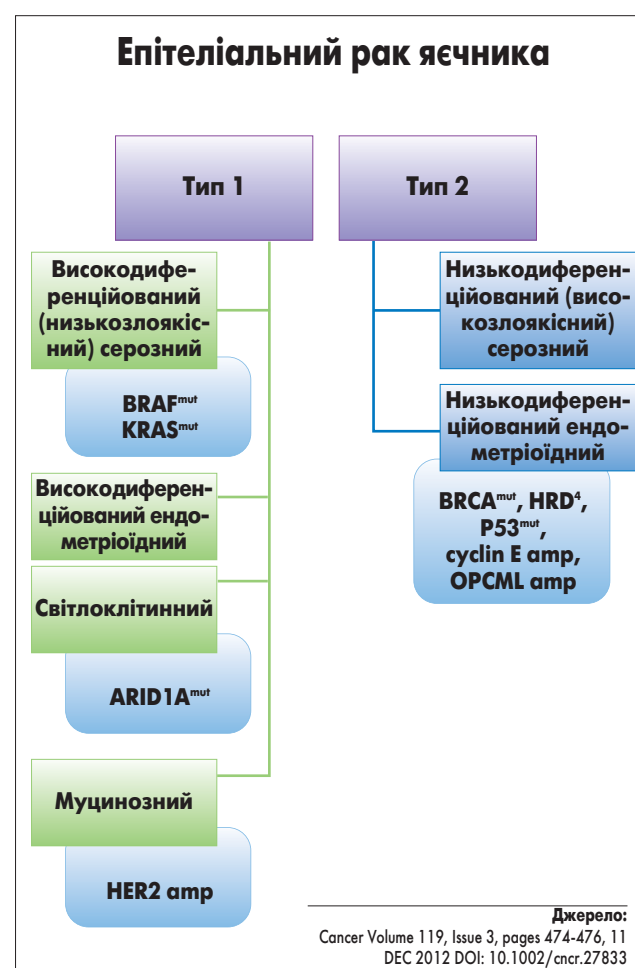


Рис.

Таблиця. Частота мутацій генів при епітеліальному РЯ		
Мутація гена	Частота мутацій	Джерело
BRAF	11% (30% при серозному РЯ)	Kurman and Shih 2011
KRAS	11%	Kurman and Shih 2011
PIK3CA	6,7%	Campbell, Russell and Phillips 2005; Levine et al. 2005; Wang et al. 2005
PTEN	20%	Kurman and Shih 2011
BRCA1/BRCA2	~10-12%	Pothuri B. 2013, Risch H.A. et al. 2001; Malander S. et al. 2004; Pal T. et al. 2005

інклюзивні кісти, які можуть зазнавати злоякісної трансформації [8]. Отже частина серозних пухлин може виникати з інклюзивних кіст, як припускалося раніше, але не з ціломічного, а з імплантованого трубного (мюлерового типу) епітелію.

Таким чином, основний висновок дуалістичної моделі патогенезу РЯ про те, що більшість найагресивніших форм РЯ виникає за межами яєчників, може допомогти у створенні нових підходів до профілактики, скринінгу та лікування РЯ. Виявлення жінок — носіїв вроджених мутацій BRCA1, BRCA2 та інших генів, що кодують ДНК репараци, забезпечує ефективну профілактичну стратегію щодо ВЗСК. Саме для таких жінок двобічна сальпінгектомія зі збереженням яєчників може виявитися ефективним засобом зниження ризику розвитку цього найпоширенішого типу РЯ. Такий висновок представлений у матеріалах 61-ї щорічної конференції Американської колегії акушерів-гінекологів [28]. Він став обґрунтуванням для видалення фаллопієвих труб при проведенні гістеректомії, що можуть виконуватися за різними показаннями і за відсутності обтяженого генетичного анамнезу [29].

Дуалістична модель патогенезу РЯ, сконцентрована на серозних типах пухлин, не пояснювала походження високодиференційованого ендометріюдного та світлоклітинного РЯ. Нещодавно отримані докази того, що можливим гістогенетичним джерелом ендометріюдних та світлоклітинних карцином можуть бути вогнища ендометріозу, що формуються як наслідок ретроградної менструації [30]. Висока частота мутацій PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), її каталітичної субодиниці PIK3CA та тумор-супресорного гена ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) у вогнищах ендометріозу та в ендометріюдних та світлоклітинних карциномах поєднали патогенетично ці захворювання [31, 32]. Ген ARID1A кодує BAF250a, компонент хроматин-ремодельючого комплексу. Пошкодження цього гена знайдені тільки в ендометріюдних та світлоклітинних карциномах, але не виявлялися в серозних пухлинах. Перев'язування труб запобігало виникненню ендометріюдного та світлоклітинного раку, але не серозних карцином [33]. Отже є підстави вважати, що обидва типи пухлин походять з ендометріального епітелію. Цікаво, що в жінок, хворих на ендометріоз, у клітинах ендометрію виявлені ті самі генетичні пошкодження, що і у вогнищах ендометріозу. У жінок без ендометріозу генетичні пошкодження ендометрію були інакші [36].

У муцинозних карциномах виявлено такі ж мутації KRAS, що і в пограничних муцинозних пухлинах [34-36]. Гістогенетичне походження цих пухлин залишається нез'ясованим. Більшість із них демонструє гастроінтестинальну диференціацію. Менша частина диференціюється подібно до ендодерміального епітелію. Зроблено припущення, що останні також походять із вогнищ ендометріозу [37]. Для муцинозних пухлин гастроінтестинального типу не виключено метастатичне походження зі шлунково-кишкового тракту (шлунок, апендикс). Виявлення мутацій, характерних для кожного типу пухлин яєчників, відкриває нові можливості для застосування таргетної терапії.

Таким чином, сьогодні термін «рак яєчників» є де-що застарілим, оскільки об'єднує різні захворювання, що розрізняються за епідеміологічними та генетичними факторами ризику, різними передраковими

станами, молекулярними змінами під час онкогенезу, типом метастазування, відповіддю на хіміотерапію та прогнозом [38, 39]. При цьому більшість пухлин походить не з яєчничової тканини, а з епітелію труб, ендометрію, можливо, зі шлунково-кишкового тракту. Проте всі захворювання цієї групи об'єднує розповсюдження ракових клітин на яєчник. На підставі оцінки клінічного перебігу, гістопатології, імуногістохімії, молекулярної генетики виділено щонайменше п'ять типів пухлин: 1) низькодиференційована високозлоякісна серозна карцинома (ВЗСК — 70% від усіх нозологічних форм РЯ); 2) ендометріюдна карцинома (ЕК — 10%); 3) світлоклітинна карцинома (СКК — 10%); 4) муцинозна карцинома (МК — 3%); 5) високодиференційована низькозлоякісна серозна карцинома (НЗСК — 5%) [40]. Зазначені пухлинні типи охоплюють 98% випадків РЯ і можуть бути діагностовані на рівні світлової мікроскопії. Завершується процес створення нової FIGO класифікації РЯ, яка би ґрунтувалася на визначенні цих основних п'яти типів пухлин [41].

Хоча термін «рак яєчників» є патогенетично неточним, модифікація термінології навряд чи відбудеться найближчим часом. Непідготовлена заміна може стати джерелом непорозумінь у науковій літературі та клінічній практиці. Тому наразі термін «рак яєчників» залишається. Проте всі, хто стикається з цією проблемою, мають усвідомлювати клінічну та гістогенетичну гетерогенність станів, які він об'єднує (таблиця).

Література

- Weiderpass E. Malignant tumors of the female reproductive system / E. Weiderpass, F. Labreche // Saf Health Work 2012. — Vol. 3, N 3. — P. 166-180.
- Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal // CA Cancer J Clin 2014. — N 64. — P. 9-29.
- Crauford R. Ovarian cancer / R. Crauford, Yin-Ling Woo // Gynaecological Oncology: [Ed. M.I. Shafi, H. Earl, Li Tee Tan]. — Cambridge University Press, 2010. — P. 119-131.
- Cannistra S.A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma / S.A. Cannistra, D.M. Gershenson, A. Recht // Principles and Practice of Oncology: [Ed. V.T. De Vita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenbergl: [9th ed.]. — Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins, 2011. — P. 1368-1391.
- Рак в Україні: 2013-2014. Захворюваність, смертність, показники онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України. — Видання № 16. — К., 2015.
- Воробьева Л.И. Гормональный канцерогенез и обоснование применения гормональной терапии в лечении больных раком яичника (обзор литературы) / Л.И. Воробьева, В.С. Свиницкий, Ю.Г. Ткаля // Клин. онкология. — 2013. — Т. 1, № 9. — С. 56-64.
- Copeland L.J. Epithelial Ovarian Cancer // DiSaia P., Creasman W. Clinical Gynecologic oncology. — 2007. — P. 313-367.
- Kurman R.J., Shih le M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34. — P. 433-443.
- Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol 2000; 31. — P. 539-557.
- Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. Am J Surg Pathol 2005; 29. — P. 707-723.
- McKenney J.K., Balzer B.L., Longacre T.A. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. Am J Surg Pathol 2006; 30. — P. 614-624.
- Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation / G. Singer, R. Stohr, L. Cope et al. // Am J Surg Pathol 2005. — Vol. 29, N 2. — P. 218-224.
- Nakayama K., Nakayama N., Kurman R.J., Cope L., Pohl G., Samuels Y., Velculescu V.E., Wang T.L., Shih le M. Sequence mutations and amplification of PIK3CA and AKT2 genes in purified ovarian serous neoplasms. Cancer Biol Ther 2006; 5. — P. 779-785.
- Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma / G. Singer, R. Oldt III, Y. Cohen et al. // J Natl Cancer Inst 2003. — Vol. 95, N 6. — P. 484-486.
- Shih le M., Chen L., Wang C.C., Gu J., Davidson B., Cope L., Kurman R.J., Xuan J., Wang T.L. Distinct DNA methylation profiles in ovarian serous neoplasms and their implications in ovarian carcinogenesis. Am J Obstet Gynecol 2010; 203. — P. 584 e581-582.
- Ahmed A.A., Etemadmoghadam D., Temple J., Lynch A.G., Riad M., Sharma R., Stewart C., Fereday S., Caldas C., Defazio A., Bowtell D., Brenton J.D. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. J Pathol 2010; 221. — P. 49-56.
- Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F., Kindelberger D.W., Elvin J.A., Garber J.E., Feltmate C.M., Berkowitz R.S., Muto M.G. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. J Clin Oncol 2007; 25. — P. 3985-3990.
- Carcangiu M.L., Radice P., Manoukian S., Spatti G., Gobbo M., Pensotti V., Crucianelli R., Pasini B. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Int J Gynecol Pathol 2004; 23. — P. 35-40.
- Colgan T.J., Murphy J., Cole D.E., Narod S., Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. Am J Surg Pathol 2001; 25. — P. 1283-1289.
- Finch A., Shaw P., Rosen B., Murphy J., Narod S.A., Colgan T.J. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. Gynecol Oncol 2006; 100. — P. 58-64.
- Medeiros F., Muto M.G., Lee Y., Elvin J.A., Callahan M.J., Feltmate C., Garber J.E., Cramer D.W., Crum C.P. The tubal fimbria is a preferred site for early denocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 3. — P. 230-236.
- Paley P.J., Swisher E.M., Garcia R.L., Agoff S.N., Greer B.E., Peters K.L., Goff B.A. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. Gynecol Oncol 2001; 80. — P. 176-180.
- Shaw P.A., Rouzbahman M., Pizer E.S., Pintilie M., Begley H. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. Mod Pathol 2009; 22. — P. 1133-1138.
- Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer / J.M. Piek, P.J. van Diest, R.P. Zweemer // J Pathol 2001. — Vol. 195, N 4. — P. 451-456.
- Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship / D.W. Kindelberger, Lee Y., A. Miron et al. // Am J Surg Pathol 2007. — Vol. 31, N 2. — P. 161-169.
- Sehdev A.S., Kurman R.J., Kuhn E., Shih le M. Serous tubal intraepithelial carcinoma upregulates markers associated with high-grade serous carcinomas including Rsf-1 (HBXAP), cyclin E and fatty acid synthase. Mod Pathol 2010; 23. — P. 844-855.
- Kuhn E., Meeker A., Wang T.L., Sehdev A.S., Kurman R.J., Shih le M. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. Am J Surg Pathol 2010; 34. — P. 829-836.
- ACOG News Releases May 8, 2013 *New Orleans, LA*. Wednesday Paper #1: Incorporating Routine Bilateral Salpingectomy at the Time of Hysterectomy with Ovarian Preservation.
- J.N. McAlpine, G.E. Hanley, M.M. Woo, A.A. Tone et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. Amer J Obst and Gynecol 2014. — V. 210, N 5. — P. 471.e1—471.e11.
- Bulun S.E. Endometriosis. N Engl J Med 2009; 360. — P. 268-279.
- Kuo K.T., Mao T.L., Jones S., Veras E., Ayhan A., Wang T.L., Glas R., Slamon D., Velculescu V.E., Kuman R.J., Shih le M. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. Am J Pathol 2009; 174. — P. 1597-1601.
- Wiegand K.C., Shah S.P., Al-Agha O.M., Zhao Y., Tse K., Zeng T., Senz J., McConechy M.K. et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. N Engl J Med 2010; 363. — P. 1532-1543.
- Rosenblatt K.A., Thomas D.B. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5. — P. 933-935.
- Gemignani M.L., Schlaerth A.C., Bogomolnii F., Barakat R.R., Lin O., Soslow R., Venkatraman E., Boyd J. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2003; 90. — P. 378-381.
- Mayr D., Hirschmann A., Lohrs U., Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. Gynecol Oncol 2006; 103. — P. 883-887.
- Enomoto T., Weghorst C.M., Inoue M., Tanizawa O., Rice J.M. K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the human ovary. Am J Pathol 1991; 139. — P. 777-785.
- Rutgers J.L., Scully R.E. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. Cancer 1988; 61. — P. 340-348.
- Gilks C.B. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances / C.B. Gilks, J. Prat // Hum Pathol 2009. — Vol. 40, N 9. — P. 1213—1223.
- Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features / J. Prat // Virchows Arch 2012. — Vol. 460, N 3. — P. 237-249.
- Surface epithelial stromal tumours: tumours of the ovary and peritoneum / K.R. Lee, F.A. Tavassoli, J. Prat et al. // World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: [Ed. F.A. Tavassoli, P. Devilee]. — Lyon: IARC Press, 2003. — P. 117-145.
- Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum / Int J Gyn Obst 2014; 124. — P. 1-5.

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

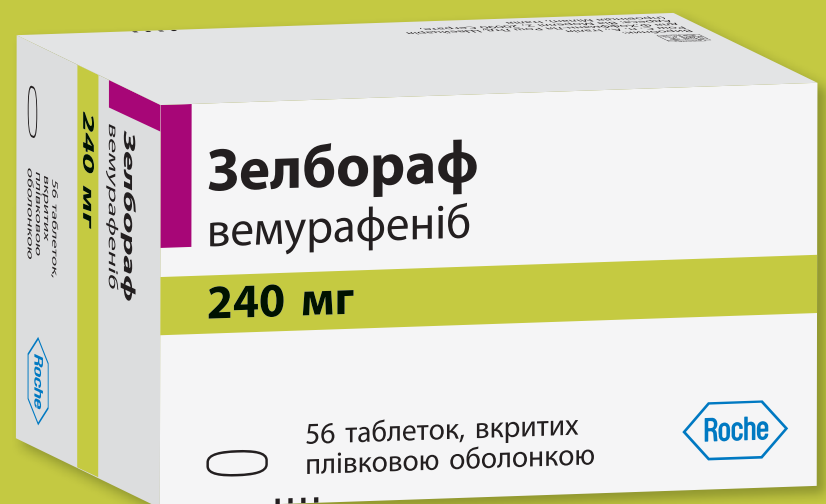
до 13,6 мес.

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 приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата (Зелбораф) приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 254 от 29.03.2013. Перед применением внимательно ознакомиться с инструкцией по применению медицинского иммунобиологического препарата. Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/12699/01/01 от 02.04.2013. Дата последнего пересмотра: 21.10.2015. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

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



Вемурафениб при высокодифференцированном серозном раке яичников с мутацией BRAF V600

В программе по изучению генома рака Cancer Genome Atlas и в других подобных проектах по исследованию наиболее распространенных типов опухолей мутация BRAF V600 была идентифицирована в различных немеланомных злокачественных новообразованиях, включая колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, папиллярный рак щитовидной железы, диффузные глиомы, холангиокарциному, волосатоклеточный лейкоз, множественную миелому, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Эрдгейма – Честера и др. Во многих опухолях мутация BRAF V600 ассоциируется с агрессивным фенотипом, сниженной безрецидивной и общей выживаемостью. Вемурафениб – таргетный препарат, ингибитор V600E-мутированного BRAF, продемонстрировавший высокую эффективность в лечении меланомы и одобренный FDA по этому показанию в 2011 г. Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки с высокодифференцированным серозным раком яичников (ВДСРЯ), ранее получившей несколько линий терапии, у которой лечение вемурафенибом обеспечило стойкий симптоматический, радиологический и биохимический ответ.

Клинический случай

Пациентка 74 лет поступила на лечение в госпиталь им. Жоржа Помпиду (Франция). Двенадцать лет назад (в 2003 г.) у нее был диагностирован ВДСРЯ. В 1970 г. перенесла овариэктомию справа по поводу пограничной серозной опухоли яичника, в 1973 г. – гистерэктомию с овариэктомией слева по поводу контралатерального рецидива. Тридцать лет спустя (в 2003 г.) появилась боль в малом тазу, произошла компрессия правого мочеточника и была диагностирована нерезектабельная серозная аденокарцинома IVB стадии по классификации FIGO с метастазами в наддиафрагмальных лимфатических узлах. Иммуногистохимическое исследование свидетельствовало в пользу гинекологического происхождения опухоли (AE1/AE3+, CK7+, CK20-).

С 2003 по 2011 г. заболевание удавалось контролировать несколькими линиями платиносодержащей химиотерапии (в комбинации с паклитакселом, пегилированным липосомальным доксорубицином или гемцитабином), гормонотерапии (тамоксифен, ингибитор ароматазы) и терапии бевацизумабом. Ни одна из этих схем не обеспечила объективного ответа по критериям RECIST, однако у пациентки наблюдалась стабилизация заболевания продолжительностью 3 года на фоне лечения бевацизумабом.

Биопсия шейного лимфоузла, проведенная в марте 2011 г., подтвердила ранее установленный диагноз высокодифференцированной серозной папиллярной аденокарциномы, положительной по рецепторам эстрогенов (ER) и отрицательной по рецепторам прогестерона (PR). Последующий молекулярный анализ показал отсутствие мутаций KRAS; в то же время была обнаружена мутация BRAF V600E. С июня 2011 по март 2013 г. пациентка получала паклитаксел 1 раз в неделю в монотерапии или в комбинации с экспериментальным препаратом моноклональных антител против HER3, что обеспечило стабилизацию заболевания.

В апреле 2013 г. по данным компьютерной томографии (КТ) были выявлены метастазы в брюшине, лимфатических узлах и легких (рис. 1а), что сопровождалось повышением уровня ракового антигена (СА) 125 с 300 до 1600 МЕ/мл. 20 апреля 2013 г. начато лечение вемурафенибом в полной дозе (960 мг 2 р/сут). Однако через 10 дней терапии пришлось приостановить из-за кожной токсичности 3-й степени. Интересно, что за эти 10 дней практически полностью прошла боль в животе, а уровень СА 125 снизился до 360 МЕ/мл (рис. 2).

В сентябре 2013 г., после 4 мес без лечения, КТ выявила новые метастазы в брюшине, уровень СА 125 повысился до 1400 МЕ/мл. Было решено возобновить прием вемурафениба в значительно сниженной дозе – 240 мг/сут. Даже при использовании такой низкой дозы вемурафениб обеспечил частичный ответ (по критериям RECIST) в целевых и нецелевых очагах по данным КТ, при этом уровень СА 125 снизился до 300 МЕ/мл (рис. 1б; рис. 2), что сопровождалось полным купированием боли в животе, и на этот раз без токсических проявлений со стороны кожи. Заболевание оставалось контролируемым с частичным ответом, продолжавшимся 1 год. Учитывая хорошую переносимость низкодозовой терапии вемурафенибом, в октябре 2014 г. было принято решение удвоить дозу до 2 таблеток в день (480 мг/сут). В декабре 2014 г., опасаясь потенциального клинического прогрессирования в лимфоузле (несмотря на хорошую переносимость терапии и стабилизацию заболевания с уровнем СА 125 265 МЕ/мл), пациентке увеличили дозу вемурафениба до 3 таблеток в день (720 мг/сут). В марте 2015 г. у пациентки отсутствовали симптомы, уровень СА 125 составлял 365 МЕ/мл, КТ-сканирование показало сохраняющийся частичный ответ. По состоянию на июнь 2015 г.: пациентка продолжает принимать вемурафениб; сохраняется частичный ответ по критериям

RECIST и данным КТ; уровень СА 125 снизился до 300 МЕ/мл (ответ СА 125 по критериям GCIG); сохраняется симптоматический ответ; заболевание контролируется более 21 мес.

Обсуждение

Высокодифференцированный (low-grade) серозный рак яичников – относительно новое понятие, которое основано на двухуровневой системе классификации по степени дифференцировки, предложенной Anderson и впоследствии принятой Комитетом по редким опухолям Гинекологической онкологической группы (GOG). ВДСРЯ часто (в 60% случаев) ассоциируются с серозными опухолями с низким злокачественным потенциалом, также известными как серозные пограничные опухоли.

В отличие от низкодифференцированного (high-grade) серозного рака яичников, ВДСРЯ является медленно растущей опухолью. У пациенток, которых можно прооперировать, полная резекция способна оказывать существенное положительное влияние на прогноз. Однако в нерезектабельных случаях объективный ответ на химиотерапию удается получить очень редко. Ретроспективный анализ 58 пациенток с рецидивным ВДСРЯ показал, что общая частота ответа в платиночувствительной и платинорезистентной когортах была 4,9 и 2,1% соответственно. Стабилизация заболевания наблюдалась у 60% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 29,0 недель с существенной разницей между платиночувствительной и платинорезистентной когортами (34,7 vs 26,4 недель соответственно). Медиана общей выживаемости – 87,1 мес.

Несмотря на то что рак яичников является гетерогенным заболеванием, в последние годы при всех эпителиальных злокачественных новообразованиях яичника применяется единый подход к лечению, и специфическая терапия ВДСРЯ не разработана. В серии случаев и в ретроспективном анализе были получены данные об определенной эффективности бевацизумаба. При ВДСРЯ, положительном по рецепторам эстрогенов и/или прогестерона, может применяться гормонотерапия.

По своей биологии ВДСРЯ значительно отличается от высокодифференцированного серозного рака яичников. Двухуровневая система классификации позволила лучше понять патофизиологию ВДСРЯ. В частности, было установлено, что это заболевание характеризуется высокой частотой мутаций в сигнальном пути MAP-киназы (MAPK), низкой частотой мутации гена p53, более высокой экспрессией ER и PR, а также PAX2 и IGF-1. Сигнальный путь MAPK играет важную роль в прогрессировании ВДСРЯ. Около 30% низкодифференцированных серозных пограничных карцином содержат мутацию KRAS, а мутации BRAF обнаруживаются примерно в 5% ВДСРЯ. В ретроспективном анализе 75 пациенток с высокодифференцированным серозным или серозным пограничным раком яичников мутации BRAF V600 присутствовали в 35% случаев. При этом наличие мутации BRAF V600 ассоциировалось с более ранней стадией заболевания и лучшим прогнозом. Интересно, что среди 22 пациенток, получавших химиотерапевтическое лечение в качестве адъювантной терапии или при прогрессировании заболевания, мутации BRAF V600 ни в одном случае обнаружены не были. В целом эти данные, а также приведенный клинический пример свидетельствуют о том, что вемурафениб имеет значительный терапевтический потенциал не только при меланоме, но и при других опухолях, содержащих мутацию BRAF V600.

Combe P, Chauvenet L, Lefrere-Belda M.A. et al. Sustained response to vemurafenib in a low grade serous ovarian cancer with a BRAF V600E mutation. Invest New Drugs. 2015 Dec; 33 (6): 1267-70.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

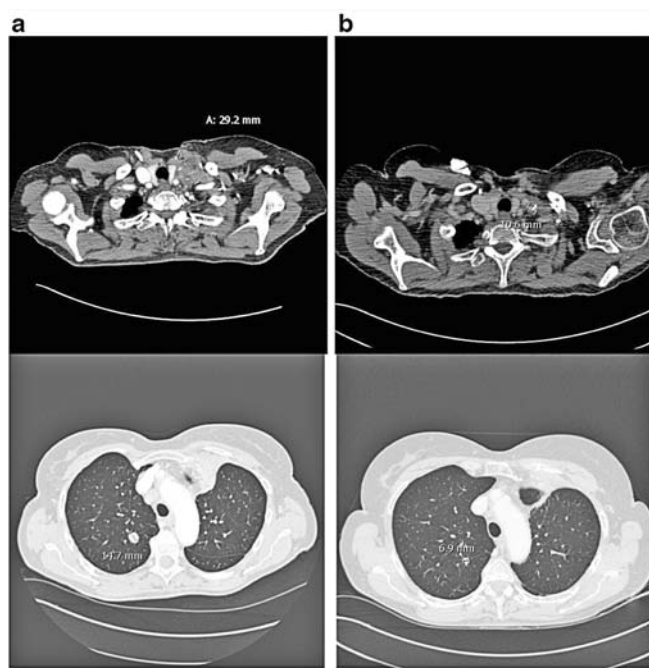


Рис. 1. Компьютерная томография: частичный ответ на вемурафениб по критериям RECIST. а – март 2013 г., до начала лечения; б – март 2014 г., после 1 года лечения вемурафенибом. Частичный ответ – уменьшение целевых очагов на 31% (97 + 15 + 29 мм = 141 мм vs 80 + 7 + 11 мм = 98 мм), уменьшение нецелевых очагов, отсутствие новых очагов

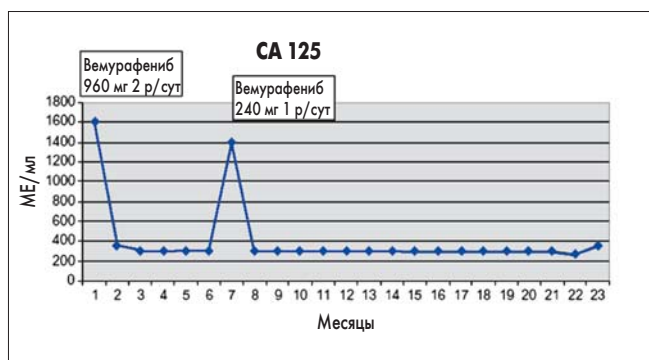
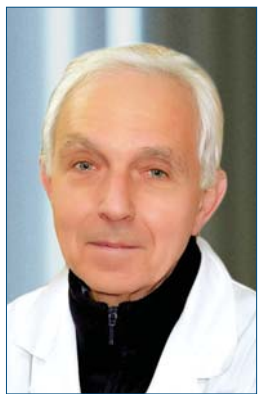


Рис. 2. Динамика уровня СА 125 (МЕ/мл) на фоне терапии вемурафенибом



Українські розробки в області індивідуалізованого лікування в онкології являються актуальною темою для обговорення. О сучасних наукових розробках українських учених в області біоінженерії, а також можливостях їх застосування в лікуванні онкологічних

захворювань розповів нашому кореспонденту завідувач науково-дослідницької лабораторії медичної фізики і біоінженерії Національного інституту раку, доктор біологічних наук, професор Валерій Еммануїлович Орел.

Розкажіть об історії створення науково-дослідницької лабораторії медичної фізики і біоінженерії.

— Науково-дослідницька лабораторія медичної фізики і біоінженерії існує з 1920 року. Першим її керівником і одночасно директором Київського рентгеновського інституту (нинішній Національний інститут раку, НІР) був фізик Юрій Петрович Тесленко. На протязі останніх десятиріч в цій лабораторії працювали, почали свою професійну кар'єру або відвідали його з метою обміну досвідом багато всесвітньо відомих учених: Всеволод Константинович Роше, Миколай Миколайович Семенов, Анатолій Петрович Александров, Абрам Федорович Йоффе, Яков Ілліч Френкель і інші. В 20-і і 30-і роки минулого століття в лабораторії був розроблений перший в Україні еталон внесистемної одиниці експозиційної дози радіоактивного облучення — рентген (Р). В 40-х роках, коли відділом керував Ігор Васильович Доманський, київські медичні фізики вивчали вплив рентгеновського випромінювання на фотоплівку з метою підвищення ефективності діагностики злоякісних новоутворень. В передвоєнні роки Б.Р. Киричінський займався вивченням застосування іонізуючого випромінювання і його застосування в судовій медичній експертизі. В післявоєнні роки керував відділом Анатолій Іванович Данилюк. Він вивчав радіаційний фон в Києві за декілька років до початку інтенсивних випробувань ядерної зброї в атмосфері. В 1990-і роки було досліджено вплив нейтронного і гамма-випромінювання на основі ізотопу ^{252}Cf при лікуванні онкологічних хворих і створено вітчизняний рентгеновський комп'ютерний томограф третього покоління.

Розкажіть об основних напрямках діяльності лабораторії. Які з них пріоритетні сьогодні?

— Основними напрямками нашої роботи є: розробка медико-фізичних і біоінженерних методик, нових приладів, апаратів, технологій і комп'ютерних програм для підвищення ефективності діагностики і лікування злоякісних новоутворень.

Ще в 1988–2003 гг. Юрій Рафаїлович Медінець займався винаходом медичної техніки. В кінці 1980-х ініціативна група по розробці медичної техніки під керівництвом Юрія Рафаїловича створила перше практичне обладнання для магнітотермії. Благодаря його розробкам учасники лабораторії разом з онкологами і радіологами створили медичну технологію радіочастотної помірної гіпертермії з допомогою промислового апарату «Магнітерм» («Радмир», Україна).

Гіпертермія — давній і в той же час перспективний спосіб лікування пухлид. Перші відомості про гіпертермію містяться в давньоєгипетських папірусах. В середньовічній Японії, наприклад, гіпертермія застосовувалася в формі гарячих ванн. Сучасна гіпертермія здійснюється в основному шляхом нагріву тканин в високочастотному електромагнітному полі, для чого застосовується спеціальний апарат. Одним з таких препаратів для виробництва коротковолнової магнітотермії є «Магнітерм», промислове виробництво якого освоєно харківським підприємством «Радмир». За розробку елементів цього терапевтичного апарату, діагностичного ультразвукового апарату ULTIMA «Радмир» і інших, які були впроваджені в клінічну практику нашої і зарубіжних країн, колектив авторів, в який входили двоє співробітників нашої лабораторії, в 2013 році отримав Державну премію України в області науки і техніки.

В теперішній час основна діяльність лабораторії зосереджена на вивченні магнітних нанотехнологій. Розробки

Перспективи використання українських наукових розробок в практичній медицині

проводяться спільно з Кавендішською лабораторією Кембриджського університету (Великобританія), з якою ми співпрацюємо на протязі п'яти років. Нанотехнологія має грандіозні перспективи для діагностики і лікування раку: дозволяє реалізувати цільову доставку лікарського препарату, підвищує контрастність зображення при дослідженні або забезпечити локальну контрольовану помірну гіпертермію пухлиди. Магнітні наноконструкції, що містять наночастинки оксиду заліза (магнетит), застосовуються для цільової доставки протипухлинного лікарського препарату (наприклад, антрациклінового антибіотика доксорубіцину). Зовнішнє постійне магнітне поле (при застосуванні «Магнітерма») дозволяє сконцентрувати наночастинки оксиду заліза з препаратом безпосередньо в пухлиді і утримувати їх в ній. Результатом цього процесу є концентрація активного інгредієнта в зоні пухлиди. Для посилення протипухлинного ефекту магнітний наноконструкції піддаються одночасно локальному облученню неоднорідним електромагнітним полем. Таким чином, вплив препарату не поширюється на здорові тканини і зводиться до мінімуму побічні ефекти хіміотерапії. Крім того, за цією технологією можна забезпечити локальну помірну гіпертермію в зоні пухлиди. Замедлення росту пухлиди відбувається завдяки локальному управлінню впливом ініційованих електромагнітним полем вільних радикалів (атомні або молекулярні неспаренні електрони) на пухлинні клітини.

Під вашим керівництвом проведені фундаментальні дослідження, результати яких можуть бути використані для перспективних прикладних розробок. Розкажіть об цьому докладніше.

— Нами було виконано декілька фундаментальних досліджень. Так, вивчаючи закономірності хемілюмінесценції і триболюмінесценції крові, ми визначили роль процесів перекисного окислення в механізмі стресу лучової природи, який виникає при облученні злоякісних пухлид. Це дозволило розширити представлення про ролі вільнорадикальних механохімічних реакцій.

Використовуючи теорію хаосу (нелінійної динаміки) в онкології, ми розробили алгоритми і комп'ютерні програми, що дозволяють оцінювати просторовий хаос медичного зображення на різних біоієрархічних рівнях. Це дозволило підвищити ефективність діагностики і лікування злоякісних пухлид трофобласта, що відрізняються складною просторовою структурою. Визначення спонтанної хемілюмінесценції сироватки і механоемісії цільової крові може застосовуватися як додатковий прогностичний критерій агресивності течії злоякісних новоутворень. Механоемісія цільової крові проводилася з допомогою апаратно-програмного комплексу «ТРА-3» («Експериментальне виробництво», Україна), який також був розроблений в нашій лабораторії. По результатах цих робіт були отримані патенти ФРН, Італії, Франції і Японії.

Для моніторингу змін в пухлиді до і після нанотерапії може бути використаний ряд нанотехнологій візуалізації. Такий моніторинг може зробити можливим візуалізацію розподілу і накопичення наночастинок в пухлинній тканині і дозволить вибрати оптимальні умови підбору параметрів нанотерапії. К одній з перспективних нанотехнологій візуалізації належить діагностичний метод сдвигової еластографії з використанням ультразвукового сканера ULTIMA («Радмир»), вивчений і апробований в нашій лабораторії.

Впровадження ультразвукової еластографії в медичну практику почалося близько 2010 г. Термін «еластографія» використовується для позначення методів диференціації тканин за еластичними властивостями шляхом механічного впливу на них і аналізу деформацій, що виникають з допомогою ультразвукових діагностичних сканерів або магніторезонансних томографів. Принцип цих методів не є абсолютно новим, так як в медичній діагностиці вже багато років застосовується ручна пальпація, але тільки в останній час стали використовуватися спеціальні засоби і алгоритми, що дозволяють отримувати результати оцінки еластичних властивостей тканин, що знаходяться на різній глибині, з високою точністю і розрешаючою здатністю.

Під вашим керівництвом був розроблений метод підготовки антигенів для вакцин на основі дендритних клітин. Розкажіть об цьому методі.

— Лікувальні протипухлинні вакцини зазвичай створюються на основі пухлинних клітин як основного джерела антигенів, вони застосовуються для лікування хворих з уже розвинулим злоякісним новоутворенням для профілактики розвитку рецидивів і метастазів.

Ідея створення дендритноклеточної вакцини виникла спільно з професором Юрієм Акимовичем Гриневичем і кандидатом біологічних наук Наталією Миколаївною Храновською. Розроблений нами метод підготовки антигенів передбачає гетерогенізацію пухлинних клітин на окремі частини механохімічним способом, щоб забезпечити утворення в препараті вільних радикалів. Наявність вільних радикалів сприяє активному взаємодію антигенів пухлиди з дендритними клітинами в процесі їх інкубації. Дендритні клітини поглинають антиген і далі презентують його на своїй поверхні в комплексі. Саме такі клітини вводяться в організм хворого в складі дендритноклеточної вакцини. Протипухлинна вакцина, навантажена механохімічно активованими пухлинними антигенами, отриманими з пухлиди хворого, вводиться йому ж. В результаті вона активує Т-лімфоцити, які атакують пухлинні клітини, експресуючі цей антиген. В рамках пілотних досліджень вакцини, які проходять в клініці Національного інституту раку, отримані клінічні результати показали достатньо високу ефективність в процесі специфічної активної імунної терапії хворих невеликоклеточним раком легкого.

Розкажіть, чим буде займатися лабораторія в поточному році.

— Пріоритетним напрямком в роботі лабораторії є продовження досліджень в області нанотерапії і персоналізованої наномедицини. Однією з наших актуальних задач в найближчому майбутньому є створення центру інноваційних нанотехнологій, в якому буде використовуватися обладнання українського виробництва. Створення цього центру дозволить суттєво покращити якість життя онкологічних пацієнтів, підвищити виживаність хворих з метастатичними формами раку. Незважаючи на фінансові складнощі, робота в цьому напрямку ведеться активно. Крім того, продовжуються дослідження, що стосуються удосконалення діагностики злоякісних новоутворень з допомогою методу сдвигової еластографії.

Слід зазначити, що багато зарубіжних країн сьогодні займаються дослідженнями в області терапії. Колектив лабораторії також активно проводить вивчення цього перспективного напрямку, який суттєво підвищує ефективність виявлення і лікування раку, а також розглядається як ключовий елемент персоналізованої медицини. Наприклад, дослідження показують, що хіміотерапію можна чітко контролювати на молекулярному рівні — це підвищить її результативність в боротьбі з пухлидою, зводячи до мінімуму побічні ефекти. Потенційно нова методика може ефективно застосовуватися для лікування злоякісних новоутворень. Крім того, терапія створює можливість вибору диференціальних режимів впливу на різні зони пухлиди, в той час як для стандартної хіміотерапії ці можливості обмежені.

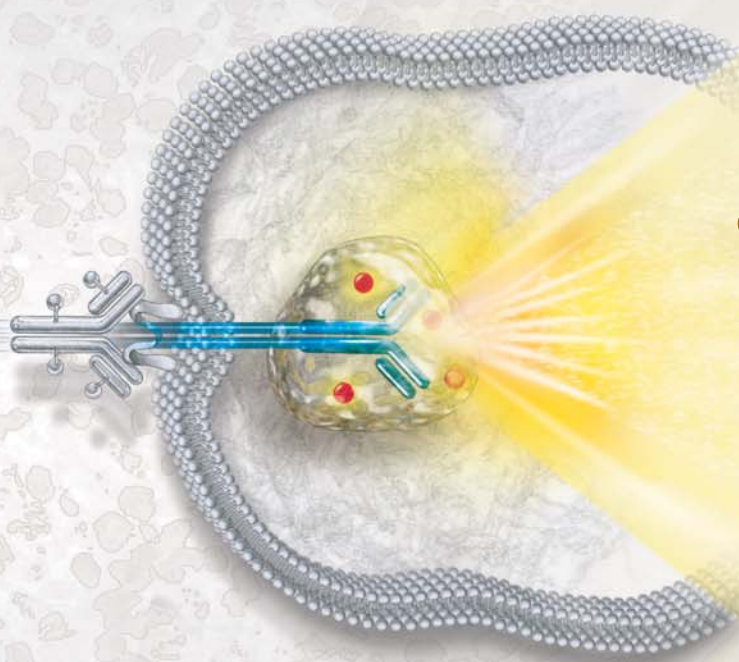
Використання вітчизняного медичного обладнання, вивчення і розробка нових методів і технологій дозволяють суттєво розширити можливості української медицини. На відсутність ефективного і грамотного державного управління і відповідного фінансування складно здійснювати їх впровадження в клінічну практику.

В час підготовки матеріалів статті нам стало відомо про надходженні в НІР офіційного документа із НАН України з інформацією про те, що запланована на 2016–2018 гг. наукова тема «Розробити біоінженерну технологію магнітної нанотерапії злоякісних новоутворень» носить прикладний характер і тому повинна фінансуватися за рахунок МЗ України. Виділення коштів з боку МЗ малоймовірно. В результаті науково-дослідницька лабораторія медичної фізики і біоінженерії НІР може бути розформована. Якщо це станеться — будуть порушені перспективи впровадження в Україні цінних з практичної точки зору і промислово освоєних розробок. Крім того, неможливість виконання наукових зобов'язань перед Кавендішською лабораторією Кембриджського університету нанесе непоправимий збиток науково-технічному прогресу в області нанотехнологій, призведе до фінансових втрат і, безсумнівно, шкоди міжнародному науковому іміджу нашої країни. Сподіваюся, що цього не станеться.

Підготувала **Снежана Галузова**

* Державна премія України в області науки і техніки 2013 року, колектив авторів: Литвиненко С.В., Марусенко А.І., Пупченко В.І., Шевченко А.Д., Баранник Е.А., Орел В.В., Щепотин І.Б., Романов А.В., Дякан І.Н., Лінська А.В. (Приказ от 23.08.2014 № 675/2014).

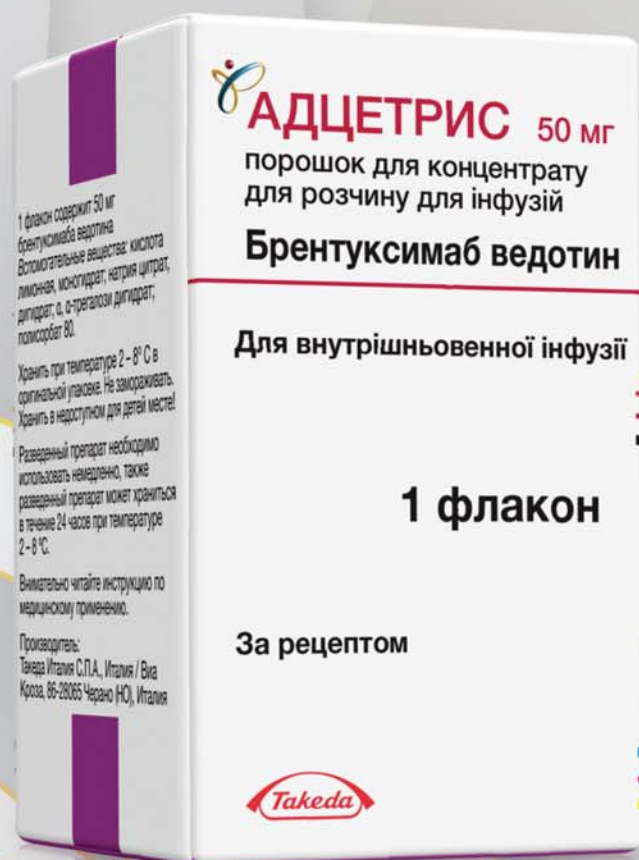
** Orel V., Shevchenko A., Romanov A., Tselip M., Mitrelas T., Barnes C.H., Burlaka A., Lukin S., Shchepotin I. (2015) Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin, *Nanomed. Nanotech. Biol. Med.*, 11, 47–55.



АДЦЕТРИС

Брентуксимаб ведотин

Інноваційна CD30-таргетна терапія з доведеною ефективністю¹



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

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

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою

Діюча речовина. брентуксимаб ведотин. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C12. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ): після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою. **Фармакологічні властивості.** Брентуксимаб ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний компартмент. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил аурістатин Е – єдина активна сполука. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекція, нейтропенія, периферична сенсорна нейропатія, діарея, нудота, блювання, облісіння, свербіж, міалгія, підвищена втомлюваність, пропасниця, реакції на інфузії. Часто: сепсис/септичний шок, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізувальний лишай, пневмонія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, демієлінізуюча полінейропатія, кашель, ускладнення дихання, запор, підвищення рівнів аланінаміно-трансфери та аспартатамінотрансфери (АЛТ/АСТ), висипання, артралгія, біль у спині, озноб. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.Л. МОЗ України.** № UA/13286/01/01 від 21.10.2013. **Виробник.** Такеда Італія С.П.А., Італія/Takeda Italia S.P.A., Italy.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

¹ I. Gravanis, K.Tzogani, P. Van Hennik et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. The Oncologist 2016;21:102–109.

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

**Турбота про здоров'я,
Впевненість у майбутньому**



И. Граванис, К. Цогани, П. Ван Хенник и др.

Обзор Европейского медицинского агентства: брентуксимаб ведотин (Агцетрис) в лечении взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина или системной анапластической крупноклеточной лимфомой

Итоги научной оценки Комитета по лекарственным препаратам

25 октября 2012 года на всей территории Европейского Союза был утвержден по процедуре условного одобрения брентуксимаб ведотин для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина (ЛХ), а также для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ). Для ЛХ показание к лечению ограничено состоянием после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) или по крайней мере двух предыдущих методов лечения в случае, когда проведение АТГСК или полихимиотерапии невозможно. В данном научном обзоре обобщен опыт применения брентуксимаба ведотина, приведший к его утверждению в ЕС.

Брентуксимаб ведотин в качестве монотерапии изучался в двух исследованиях. В исследование SG035-003 были включены 102 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Объективный ответ наблюдался у 76 пациентов (75%), из них полная ремиссия — у 34 (33%). В исследование SG035-004 были включены 58 пациентов с рецидивирующей или резистентной АККЛ. Объективный ответ был зафиксирован у 50 пациентов (86%) с достижением полной ремиссии у 34 (59%). Наиболее часто наблюдаемыми видами токсичности были периферическая сенсорная нейропатия, усталость, тошнота, диарея, нейтропения, рвота, гипертермия и инфекции верхних дыхательных путей.

Вступление

Стандартом лечения рецидивирующей или рефрактерной ЛХ является вторая линия химиотерапии с последующим проведением АТГСК, которая может индуцировать длительную ремиссию приблизительно у 50% пациентов. В настоящее время нет консенсуса относительно типа химиотерапии спасения, используемой до трансплантации, а также стратегии лечения для пациентов, у которых трансплантация не может быть проведена. Лечение поздних стадий ЛХ, как правило, осуществлялось с применением режимов полихимиотерапии на основе антрациклина и радиотерапии и позволяло достичь успеха в 60-80% случаев. Общий долгосрочный прогноз для пациентов, у которых развился рецидив после АТГСК, неблагоприятен, медиана выживаемости — в пределах 24 мес. ЛХ делится на два основных подтипа в соответствии с иммуногистологическими особенностями и морфологическими признаками, видимыми под микроскопом. Нодулярный вариант лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHL) составляет 5% от всех случаев ЛХ и характеризуется, как правило, более мягким течением по сравнению с классическим подтипом ЛХ. Большинство случаев NLPHL CD30-отрицательные. В противоположность этому экспрессия CD30 является стандартной для клеток Рида — Штернберга при классической ЛХ.

АККЛ — агрессивная неходжкинская лимфома из Т-клеток. Она имеет две различные формы — системную и первичную кожную. АККЛ составляет 2-8% от всех Т-клеточных лимфом. CD30 неизменно экспрессируется на поверхности клеток АККЛ. Приблизительно в 50-80% случаев системной АККЛ обнаруживается t(2;5)(p23;q35) хромосомная транслокация, при которой ген киназы анапластической лимфомы (ALK) на хромосоме 2 сливается с геном нуклеофозмина (NPM) на хромосоме 5 (ALK-положительная). ALK-положительные пациенты моложе и имеют лучший прогноз. Несмотря на то что у 75-85% больных удается добиться объективного ответа (полного или частичного) в первой линии полихимиотерапии на основе антрациклина, 5-летняя безрецидивная выживаемость после лечения составляет 60% у ALK-положительных пациентов по сравнению с 36% у ALK-отрицательных. Уровень пятилетней общей выживаемости составляет 70% для пациентов с ALK-положительными и 49% для пациентов с ALK-отрицательными формами АККЛ. Режимы полихимиотерапии ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) и MACOP-B (метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и блеомицин) продемонстрировали сравнимую эффективность

с рецидивом заболевания в течение двух лет приблизительно у половины пациентов. Нет консенсуса в отношении ведения рецидивирующей или рефрактерной форм заболевания. При применении стандартной терапии спасения у 30-40% пациентов может быть достигнута повторная полная ремиссия. Некоторые пациенты могут получить преимущество при проведении высокодозной химиотерапии с последующей АТГСК. Однако клинический эффект достигается только при сохранении чувствительности к химиотерапии.

Рецептор CD30 относится к надсемейству рецепторов фактора некроза опухоли. Он был выявлен на клетках Рида — Штернберга при классической ЛХ (CD30-положительные клетки лимфомы Ходжкина экспрессируют на своей поверхности 5-10 тыс. молекул CD30). Тем не менее он также экспрессируется при ряде неходжкинских лимфом, в том числе при АККЛ и кожной форме Т-клеточной лимфомы, а также при редких видах солидных опухолей, таких как карциномы яичка негерминального происхождения (эмбриональные карциномы). В неопухолевых клетках экспрессия CD30 присутствует на поверхности только активированных лимфоцитов (Т, В и натуральных киллеров) и в незначительной степени на поверхности активированных моноцитов. После связывания с лигандом CD153 рецептор CD30 приобретает способность активировать ядерный фактор κB, Jun аминоконцевую киназу и p38. Кроме того, CD30 экспрессируется в клетках децидуальной оболочки матки при беременности.

Брентуксимаб ведотин (также известный как SGN-35) — конъюгат моноклонального антитела, направленного против CD30, состоящий из химерного моноклонального антитела против CD30, ковалентно связанного посредством линкера с антимитотической молекулой монометила ауристатина Е (ММАЕ). После связывания с поверхностью CD30 конъюгат подвергается эндоцитозу. MMAE становится активной после расщепления линкера между MMAE и антителом в лизосомах. MMAE мешает полимеризации тубулина и, следовательно, разрушает образование митотического веретена деления клеток. Задержка последующего митоза в конечном итоге приводит к гибели клеток.

Европейское медицинское агентство разрешило применение брентуксимаба ведотина для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ ЛХ после АТГСК или по крайней мере двух предшествующих линий терапии, когда ТГСК или полихимиотерапия не может быть проведена, а также для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной АККЛ. Брентуксимаб ведотин вводится внутривенно в течение 30 минут каждые три недели, рекомендуемая доза препарата составляет 1,8 мг/кг.

Клиническая эффективность

Ключевым в изучении эффективности брентуксимаба ведотина при ЛХ было исследование SG035-003. В этом многоцентровом несравнительном клиническом исследовании оценивалась эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Критерии отбора включали рецидивирующую или рефрактерную ЛХ, предшествующую АТГСК, и CD30-положительное заболевание, гистологически подтвержденное результатами центральной лаборатории. Кроме

того, исключались пациенты, получавшие ранее брентуксимаб ведотин или перенесшие аллогенную трансплантацию. Больные с застойной сердечной недостаточностью или известным церебральным/менингеальным синдромом также не включались в исследование. Брентуксимаб ведотин вводился в амбулаторных условиях в дозе 1,8 мг/кг внутривенно в первый день каждого 21-дневного цикла. Этот режим дозирования был основан на результатах исследования с эскалацией доз SG035-0001 у пациентов с рецидивными/рефрактерными CD30-положительными гематологическими злокачественными заболеваниями; максимальная переносимая доза составила 1,8 мг/кг каждые три недели. Задержка введения каждой дозы (более трех недель) и снижение дозы до 1,2 мг/кг допускались в связи с токсичностью. Пациенты могли продолжать лечение до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты, которые достигли как минимум стабилизации заболевания, получали от 8 до 16 циклов терапии. Главной конечной точкой в исследовании эффективности была общая частота объективного ответа (ЧОО) в соответствии с Пересмотренными критериями ответа для злокачественных лимфом (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma), определяемыми независимым наблюдательным комитетом.

Результаты эффективности терапии рецидивирующей или рефрактерной ЛХ показаны в таблице 1. Компания-заявитель также предоставила результаты интраиндивидуального сравнения выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии брентуксимабом ведотином с показателями ВБП, достигнутыми на фоне предшествующей терапии. Увеличение ВБП при приеме брентуксимаба ведотина в сравнении с предыдущим режимом химиотерапии наблюдалось у 60 из 102 пациентов (59%).

Таблица 1. Показатели эффективности применения брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ (исследование SG035-003)

Показатель	Оценка независимого комитета	95% ДИ
Наилучший клинический ответ (n=102)		
Уровень объективного ответа (ПО+ЧО)	76 (75)	64,9; 82,6
ПО	34 (33)	24,3; 43,4
ЧО	42 (41)	Недоступен
Уровень контроля заболевания (ПО+ЧО+СЗ)	98 (96)	90,3; 98,9
Продолжительность ответа	Медиана по независимой оценке	
Уровень объективного ответа (ЧО+ПО)* (мес)	6,7	3,6; 14,8
ПО	Не достигнута	10,8; не установлен

Примечание. Результаты представлены в п (%), если отсутствуют другие пометки.
* Диапазон продолжительности ответа составлял от 1,2+ до 26,1+ мес.
Медиана продолжительности ведения пациента от момента получения первой дозы препарата до достижения объективного ответа, согласно оценке независимого комитета, составляла 9,0 мес.
ДИ — доверительный интервал; ПО — полный ответ (полная ремиссия); ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания.

Данные об эффективности брентуксимаба ведотина при ЛХ у пациентов, у которых не проводилась АТГСК, были получены для 59 пациентов из исследований I фазы SG035-001 и SG035-002, японского исследования ТВ-BC010088 и программ адресной помощи пациентам (Named Patient Programs). Наиболее распространенной предшествующей химиотерапией были режимы на основе схем ABVD (66%) и BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон; 10%). Наиболее распространенными режимами второй линии были ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, высокие дозы цитарабина и цисплатин; 19%), лучевая терапия (17%) и ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид; 13,5%).

Продолжение на стр. 26.

Обзор Европейского медицинского агентства:

брентуксимаб ведотин (Адцетрис) в лечении взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина или системной анапластической крупноклеточной лимфомой

Итоги научной оценки Комитета по лекарственным препаратам

Продолжение. Начало на стр. 25.

Показатели эффективности терапии у пациентов с ЛХ, которым не проводилась АТГСК, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели эффективности применения брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, которым не проводилась предшествующая ТГСК (исследования I фазы SG035-001 и SG035-002, японского исследования ТВ-BC010088 и программ адресной помощи пациентам (Named Patient Programs))		
Показатель	Все пациенты (n=59)	Пациенты, получавшие препарат в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели (n=41)
Уровень общего ответа	27 (46)	22 (54)
Уровень полного ответа	10 (17)	9 (22)
Уровень частичного ответа	17 (29)	13 (32)
Количество пациентов, которым была проведена ТГСК после терапии брентуксимабом ведотином	10 (17)	8 (19)

Ключевым в изучении эффективности брентуксимаба ведотина при АККЛ стало исследование SG035-004. В ходе этого многоцентрового клинического испытания оценивалась эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина в виде монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной АККЛ. В качестве критериев отбора использовались рецидивирующая или рефрактерная системная АККЛ, предшествующая химиотерапия первой линии с лечебной целью, а также гистологически подтвержденное CD30-положительное заболевание.

Для включения в исследование требовалось определение статуса ALK. В исследование не включались пациенты, ранее перенесшие аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Также не включались в исследование пациенты с текущим диагнозом «первичная кожная АККЛ». Однако пациенты, у которых заболевание претерпело трансформацию из кожной в системную форму АККЛ, могли быть включены в исследование. Показатели эффективности лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной системной АККЛ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели эффективности терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной системной АККЛ, получавших брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели (исследование SG035-004)		
Показатель	Оценка независимого комитета	95% ДИ
Наилучший клинический ответ (n=58)		
Уровень объективного ответа (ПО+ЧО)	50 (86)	74,6; 93,9
ПО	34 (59)	44,9; 71,4
ЧО	16 (28)	Не применим
Уровень контроля заболевания (ПО+ЧО+СЗ)	52 (90)	78,8; 96,1
Продолжительность ответа	Медиана по независимой оценке	
Уровень объективного ответа (ЧО+ПО) ^a (мес)	13,2	5,7; не установлен
ПО	Не достигнута	13,0; не установлен
Общая выживаемость	По независимой оценке	
Медиана	Не достигнута ^b	Не установлен

Примечание. Результаты представлены в n (%), если отсутствуют другие пометки.
^a Диапазон продолжительности ответа – от 0,1+ до 21,7+ мес.
 Медиана продолжительности ведения пациента от момента получения первой дозы препарата до достижения объективного ответа, согласно оценке независимого комитета, – 11,8 мес.
^b Общая выживаемость пациентов в течение 12 мес – 70% (медиана продолжительности наблюдения от введения первой дозы препарата – 14,7 мес).
 ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ (полная ремиссия); ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания.

Клиническая безопасность

Данные по безопасности представлены в шести исследованиях с участием 357 пациентов с CD30+ злокачественными заболеваниями крови, которые получили как минимум одну дозу брентуксимаба ведотина. Средняя продолжительность лечения в исследовании SG035-003 составила 27 недель (в диапазоне 3–56),

а среднее количество циклов, введенных одному пациенту, – 9 (в диапазоне 1–16). Медиана продолжительности лечения брентуксимабом ведотином в исследовании SG035-004 составила 20 недель (в диапазоне 3–51). В среднем одному пациенту было введено шесть циклов (от 1 до 16); чуть <50% пациентов получили семь или более циклов. Наиболее распространенными побочными реакциями у пациентов, получавших лечение, были периферическая сенсорная нейропатия, усталость, тошнота, диарея, нейтропения, рвота, лихорадка и инфекции верхних дыхательных путей. В исследовании II фазы у 15% пациентов наблюдались серьезные побочные реакции на препарат, в том числе нейтропения, тромбоцитопения, запор, диарея, рвота, гипертермия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, гипергликемия, демиелинизирующая полинейропатия, синдром лизиса опухоли, а также синдром Стивенса – Джонсона. Серьезными побочными реакциями, которые привели к прекращению лечения у двух или более пациентов с ЛХ или АККЛ, были периферическая сенсорная нейропатия (6%) и периферическая моторная нейропатия (2%). Шесть смертей произошло в исследованиях II фазы в течение 30 дней с момента последнего введения брентуксимаба ведотина. Все зарегистрированные случаи смерти произошли у пациентов с системной АККЛ и рассматриваются как не связанные с лечением.

Средняя продолжительность нейтропении 3-й и 4-й степени обычно ограничивалась одной неделей; 2% пациентов имели нейтропению 4-й степени, которая продолжалась ≥7 дней. Более половины пациентов, включенных в исследования II фазы, у которых развивалась нейтропения 3-й или 4-й степени, перенесли ассоциированные по времени с нейтропенией инфекции, большинство из которых были 1-й или 2-й степени.

Количество пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей, развивавшимися на фоне лечения, было выше среди пациентов с ЛХ (37%) по сравнению с пациентами, страдающими АККЛ (12%). Вполне возможно, что эта разница объясняется нарушениями в клеточно-опосредованном иммунитете, которые развиваются у больных с классической формой ЛХ. Периферическая нейропатия является наиболее распространенным нежелательным явлением, наблюдавшимся у 55% пациентов (у 39% только сенсорная, у 3% только моторная, у 12% – обе формы), что привело к прекращению лечения у 12% и сокращению дозы препарата у 10% пациентов. Периферическая нейропатия обычно была следствием кумулятивного эффекта и в большинстве случаев носила обратимый характер. Частота возникновения и тяжесть нейропатии, ее характер (т. е. доминирование случаев сенсорной нейропатии над моторной, а также дистальной над проксимальной) были подобны тем, которые наблюдаются при терапии другими препаратами – ингибиторами микротрубочек (включая алкалоиды барвинка, таксаны и эпотилоны). При первоначальном утверждении брентуксимаба ведотина было зарегистрировано два подтвержденных и один подозреваемый случай развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии среди 2000 пациентов, получавших лечение во всем мире.

Отсутствует информация относительно безопасности терапии у пациентов детского и пожилого возраста, безопасности у пациентов с почечной, печеночной или сердечной недостаточностью, а также данные относительно долгосрочной безопасности.



Значимыми проблемами безопасности, выявленными с момента первоначального утверждения брентуксимаба ведотина, являются панкреатит, легочная токсичность, токсический эпидермальный некролиз, аномалии функции печени. У больных с почечной и печеночной недостаточностью может нарушаться выведение из организма химиопрепарата, входящего в состав брентуксимаба ведотина.

Оценка соотношения польза/риск

Комитет по лекарственным препаратам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) изначально посчитал, что отсутствие контролируемого исследования является основным недостатком для убедительной демонстрации эффективности лечения. С целью получения рекомендаций по трактовке

полученных в представленных исследованиях результатов по эффективности была создана Консультативная научная группа (Scientific Advisory Group, SAG). По сообщению SAG, несмотря на ограниченные данные, наблюдаемая противоопухолевая активность брентуксимаба ведотина признана клинически значимой, так как высокая скорость и продолжительность ответа на лечение были связаны с уменьшением у пациентов В-симптомов (в частности, лихорадки, ночного потоотделения, потери веса). Более того, высокая частота полного ответа и длительность ответа при ЛХ могут обеспечивать клиническое преимущество, позволяя соответствующему количеству пациентов пройти АТГСК. Однако окончательные данные отсутствуют.



Scientific Advisory Group рекомендует дальнейшее изучение уровня и длительности ответа, частоты проведения повторной ТГСК. Результаты оценки отдельных субпопуляций могут представить подтверждение с точки зрения эффективности и безопасности у больных с рецидивирующей/резистентной системной АККЛ.

Согласно заключению CHMP, у пациентов с рецидивирующей или резистентной CD30+ ЛХ после АТГСК или у пациентов с рецидивирующей/резистентной формой системной АККЛ брентуксимаб ведотин демонстрирует эффективность в виде значительного увеличения ЧОО и ВБП, несмотря на отсутствие данных контролируемого исследования. Результаты интраиндивидуального сравнения ВБП на фоне терапии брентуксимабом ведотином с показателями ВБП, достигнутыми на фоне предшествующей терапии, свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта у большинства включенных в исследование посттрансплантационных пациентов с ЛХ, а также пациентов с системной АККЛ. Что касается пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ, пациентов, у которых АТГСК или полихимиотерапия не были допустимыми вариантами лечения, то противоопухолевая активность брентуксимаба ведотина оценивалась по частоте ответа. Важно отметить, что для всех этих случаев возможность достичь полного ответа на лечение, а также перспектива проведения потенциально лечебной АТГСК имеет огромное значение. Поскольку брентуксимаб ведотин был предложен, в частности, для терапии ранее леченого заболевания, его эффекты были расценены как клинически значимые. Учитывая приемлемый профиль безопасности и общую серьезность прогноза вовлеченных в исследование пациентов, Комитет по лекарственным препаратам заключил, что соотношение пользы и риска при применении брентуксимаба ведотина является положительным. Это утверждение касается лечения как взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ ЛХ после ТГСК или по меньшей мере двух линий предшествующего лечения в случае, когда проведение ТГСК полихимиотерапии невозможно, так и взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной системной АККЛ.

Тем не менее CHMP рассматривает необходимость подтверждения преобладания пользы над риском для указанных популяций пациентов. Ожидается результаты дальнейших исследований, посвященных этому препарату. Компания-заявитель стремится обеспечить всестороннее его изучение у больных с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ после ТГСК и рецидивирующей/рефрактерной системной АККЛ. Кроме того, CHMP отмечает необходимость дальнейшего подтверждения безопасности брентуксимаба ведотина у пациентов с ЛХ и системной АККЛ. В качестве конкретного обязательства компания-заявитель будет проводить пострегистрационное исследование безопасности для предоставления комплексных данных о безопасности. Наконец, будут представлены обновления общих результатов выживаемости из базовых исследований SG035-003, SG035-004. Аналогичный подход был принят FDA при утверждении препарата Адцетрис по процедуре ускоренного одобрения.

Адаптировано и переведено по материалам оригинальной статьи.
 Список литературы находится в редакции.

Перевод с англ. Катерины Котенко

UA/ADC/0216/0001





Новости ежегодного симпозиума по раку грудной железы (SABCS 2015)

Некоторые междисциплинарные аспекты

В декабре 2015 года в г. Сан-Антонио (США) на ежегодном Симпозиуме, посвященном раку грудной железы, были озвучены результаты новых интересных исследований, носящих междисциплинарный характер. Они демонстрируют новые грани применения неонкологических препаратов у пациентов с опухолями.

Применение кардиотропных препаратов у пациенток с ранним HER2-позитивным раком грудной железы уменьшает осложнения, вызванные таргетной терапией

Исследование MANTICORE проводилось с целью изучения профилактической роли кардиотропных препаратов у больных ранним HER2-позитивным раком грудной железы (РГЖ), получающих таргетную терапию. Побочные эффекты со стороны сердца — основное, что вызывает опасения при назначении трастузумаба, особенно у пожилых пациенток с уже существующими сердечно-сосудистыми нарушениями.

Таргетная терапия трастузумабом увеличивает выживаемость больных с HER2-позитивным РГЖ на 20%. Более того, применение трастузумаба в адъювантной терапии у пациенток снижает трехлетний риск развития рецидива заболевания и смерти на 50%. На основании этого в 2006 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) трастузумаб был одобрен для применения в адъювантном режиме у больных с HER2-позитивным РГЖ.

В то же время терапия трастузумабом может привести к развитию бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у 20% пациенток и сердечной недостаточности у 1-5% больных. В ряде исследований не требовалось прекращения терапии трастузумабом в связи с развитием бессимптомной дисфункции ЛЖ, функция которого впоследствии не восстанавливалась, несмотря на проводимую кардиотропную терапию. Редукция доз трастузумаба, увеличение интервалов между его введениями, прекращение лечения в связи с кардиотоксичностью увеличивают риск летального исхода как от РГЖ, так и от сердечной недостаточности. Все эти результаты обуславливают необходимость персонализированного подхода к пациенткам, а также поиска возможностей профилактики кардиотоксичности.

Изменение объема и снижение систолической функции ЛЖ часто предшествуют клиническому проявлению сердечной недостаточности. По данным многочисленных исследований, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут предотвратить развитие дилатации ЛЖ, а также купировать ее и улучшить фракцию выброса; β -блокаторы также продемонстрировали свое преимущество, но

лишь в комбинации с другими препаратами. Следует отметить, что эффективность сердечно-сосудистых препаратов широко изучалась при проведении химиотерапии антрациклинами. Однако, в связи с тем что кардиотоксичность антрациклинов дозозависима (>500 мг/м²), применение кардиотропных препаратов с профилактической целью во время терапии антрациклинами не является необходимым условием.

Результаты исследования III фазы MANTICORE были озвучены профессором Edith Pituskin (университет Альберты, г. Калгари, Канада). MANTICORE является первым рандомизированным исследованием, в котором оценивалась эффективность профилактического применения кардиотропных препаратов во время терапии трастузумабом. Основной целью исследования было изучение того, насколько применение кардиотропных препаратов способно предотвратить ремоделирование ЛЖ у больных с ранней стадией HER2-позитивного РГЖ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MANTICORE приняли участие 99 больных с ранним HER2-позитивным РГЖ. Характеристики пациенток, такие как возраст (медиана 51 год), стадия заболевания, проведение лучевой терапии при левосторонней локализации опухоли (41%), интенсивность доз трастузумаба и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, были сопоставимы между группами.

Пациентки были рандомизированы на 3 группы, одна из которых (n=34) получала ингибитор АПФ периндоприл, вторая (n=33) — селективный β_1 -адреноблокатор бисопролол и третья (n=32) — плацебо. Кардиотропную терапию или прием плацебо начинали за неделю до начала адъювантной терапии трастузумабом и продолжали в течение 12 мес. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и коронарных сосудов выполнялась на момент начала лечения, а также в 3, 12 и 24 мес.

Основным критерием эффективности кардиотропной терапии являлось изменение конечного диастолического объема или ремоделирование ЛЖ по данным МРТ после 12 мес лечения. Помимо этого оценивалась фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ).

Согласно результатам исследования, ингибитор АПФ и β -блокатор не смогли предотвратить развитие ремоделирования ЛЖ, но оказывали достоверное влияние на ФВЛЖ. По данным однофакторного анализа, у группы больных, принимавших бисопролол,

ФВЛЖ практически соответствовала той, которая была до начала лечения (62 и 61% соответственно). В двух других группах ФВЛЖ снизилась (с 62 до 59% в группе больных, принимавших периндоприл, и с 61 до 56% в группе, принимавшей плацебо). По данным многофакторного анализа, терапия и периндоприлом, и бисопрололом способствовала улучшению ФВЛЖ (p=0,013 и p<0,001 соответственно).

Терапия трастузумабом в связи со значительным снижением ФВЛЖ была прекращена у 8 пациенток, получавших плацебо, у 1 — периндоприл и у 1 — бисопролол (p=0,002).

Кардиотропная терапия переносилась удовлетворительно. В некоторых случаях наблюдалось развитие гиперкалиемии, брадикардии, головокружения, гипотензии, которые не требовали прекращения лечения, а только редукции доз периндоприла и бисопролола.

Как правило, ремоделирование ЛЖ сопровождается его дисфункцией. В исследовании MANTICORE показано, что на фоне терапии трастузумабом при одновременном приеме кардиотропных препаратов кардиальная функция сохраняется, несмотря на ремоделирование сердца.

Результаты проведенного исследования активно обсуждались участниками симпозиума. Было предложено применение кардиотропных препаратов исключительно для пациенток, входящих в группу высокого риска развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Возможно, при проведении дальнейших, более масштабных исследований и длительном периоде наблюдения получится четко выделить группы больных, которым показана кардиотропная терапия во время лечения трастузумабом. Но и сегодня результаты исследования MANTICORE потенциально применимы в повседневной клинической практике.

Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S. et al. Prophylactic beta blockade preserves left ventricular ejection fraction in HER2-overexpressing breast cancer patients receiving trastuzumab: Primary results of the MANTICORE randomized controlled trial. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-12, 2015

Влияние таргетной анти-RANKL терапии у пациенток в постменопаузе, получающих ингибиторы ароматазы

Целью исследования ABCSG-18 было изучение влияния моноклонального антитела анти-RANKL на состояние костной ткани у пациенток в постменопаузе с ранним гормон-рецептор-положительным (HR+) РГЖ, принимающих ингибиторы ароматазы.

В этом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовали 3425 пациенток. Больные были рандомизированы в группы 1:1. Каждая группа получала либо деносу-маб (60 мг подкожно), либо плацебо.

Результаты исследования показали, что анти-RANKL терапия значительно снижает количество клинических переломов, что является конечной точкой исследования (отношение рисков 0,5; p<0,0001). Также наблюдалось увеличение минеральной плотности костной ткани и снижение количества скелетных осложнений без выраженной токсичности (M. Gnant et al., Lancet, 2015).

Вторичной конечной точкой в этом исследовании являлась общая выживаемость без признаков заболевания. Независимый комитет по мониторингу данных обозначил рекомендации, основанные на результатах протокола, определенного промежуточным анализом. Анализ был проведен в сентябре 2015 г. Дополнительные конечные точки исхода заболевания, включающие общую выживаемость, будут проанализированы при дальнейшем наблюдении.

Медиана наблюдения составила четыре года. Анализ подгрупп показал, что преимущество применения деносу-маба (абсолютное снижение риска на 2,1% в течение 5 лет) наблюдается особенно при опухолях размером более 2 см (отношение рисков 0,66; p=0,016), протоковым РГЖ (отношение рисков 0,79; p=0,048) и при трижды негативных опухолях, которые не экспрессируют рецепторы стероидных гормонов (отношение рисков 0,75; p=0,013).

Профессор хирургии Венского университета (г. Вена, Австрия), доктор M. Gnant, прокомментировал: «Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрено применение деносу-маба в адъювантной терапии с целью увеличения массы костной ткани у больных РГЖ, получающих ингибиторы ароматазы в связи с высоким риском переломов. Тем не менее в некоторых случаях деносу-маб в адъювантной терапии используется только у пациентов с установленным остеопорозом. Новые данные свидетельствуют о том, что этот вид лечения должен быть доступным для всех пациенток с HR+ РГЖ, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы независимо от состояния костной ткани».

Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C., Hubalek M. et al.

The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, Texas, USA: December 8-12 2015.

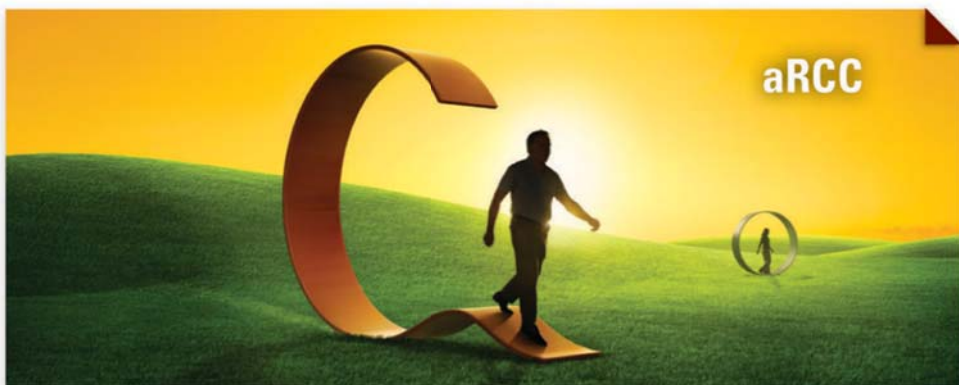
Подготовила Снежана Галузова



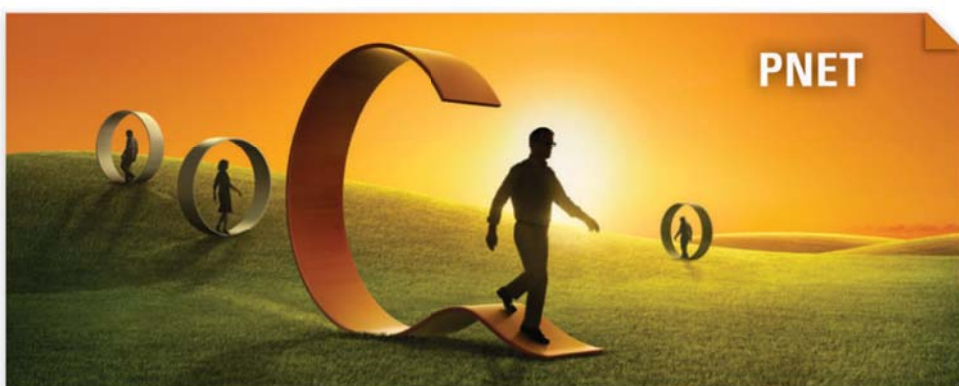
АФИНИТОР: Прерывая замкнутый круг традиционной терапии



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



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



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-позитивного, HER2 негативного рака молочной железы в комбинации с экзестаном 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 рапамицина 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, перикардиальный выпот, пневмонит, одышка, эпистаксис, кашель, плевральный выпот, стоматит, диарея, воспаление слизистой оболочки, рвота, тошнота, снижение уровней 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, гипокалиемия, гипокальциемия, дегидратация, бессонница, тревожность, сонливость, потеря вкусовых ощущений, конъюнктивиты, отек век, гиперемия глаза, артериальная гипертензия, кровотечения, лимфоцеллы, тромбоз легочной артерии, тромбоз периферических артерий, 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, онихомалия, 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 медицинского 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
еверолімус

449352/AFI/A3/12.15/12000

Актуальные аспекты фармакоэкономики таргетной терапии почечноклеточного рака

Почечноклеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражающим почки. Примерно 92% всех случаев злокачественных опухолей почки приходится на ПКР. В структуре общей онкологической заболеваемости он составл 4% всех случаев онкологических заболеваний; согласно статистике, в 2014 году было выявлено 63 920 новых случаев этого заболевания и 13 680 связанных с ним летальных исходов. Продвижение в понимании биологических и генетических особенностей ПКР привело к появлению новых подходов к лечению этого заболевания, основанных на таргетной терапии. Наличие нескольких возможных вариантов первой линии таргетной терапии ПКР обусловило необходимость анализа их экономической эффективности. Оценка расходов на здравоохранение особенно актуальна в связи со сложившейся экономической ситуацией и неуклонным ростом затрат, наблюдающимся в последние десятилетия.

Как известно, ПКР не реагирует на химиотерапию. Поэтому распространенные стадии заболевания традиционно считаются трудными для лечения, что обусловлено их устойчивостью к цитотоксической химиотерапии, облучению или гормональной терапии. До появления препаратов — ингибиторов ангиогенеза интерферон альфа (ИФН-α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) являлись основой терапии распространенного ПКР, несмотря на их значительную токсичность и ограниченную эффективность. Так, ИФН-α при недостаточной эффективности обладает одновременно значительным спектром побочных эффектов.

Прогресс в понимании молекулярной биологии опухоли позволил идентифицировать конкретные молекулярные мишени, на которые можно воздействовать при ПКР, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR). Результатом этих открытий стало появление нескольких таргетных препаратов (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб (применяется в сочетании с ИФН-α), темсиролимус и эверолимус) и существенное улучшение результатов лечения пациентов с ПКР. Пазопаниб, инновационный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на VEGF, PDGF и рецептор стволовых клеток c-Kit, — последний из препаратов, получивших одобрение для применения в первой линии терапии распространенного ПКР. Сегодня метастатический ПКР относится к группе опухолей, для которых единственным стандартом лечения является таргетная терапия.

Пазопаниб, сунитиниб и бевацизумаб (в сочетании с ИФН-α) представлены в современных клинических руководствах и рекомендованы к применению в терапии первой линии распространенного ПКР у больных с благоприятным прогнозом и промежуточным риском.

В 2013 году было проведено исследование экономической эффективности разных режимов таргетной терапии при ПКР. Изучалась экономическая эффективность пазопаниба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией, ИФН-α и сунитинибом в терапии первой линии распространенного/метастатического ПКР. Исследование проводилось Национальным институтом здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Учитывались данные клинической эффективности, а также профиль безопасности и возможные последствия развития побочных эффектов лечения. Рентабельность терапии пазопанибом оценивалась у пациентов, ранее не получавших лечение. Дизайн исследования подразумевал сравнение пазопаниба с ИФН-α, сунитинибом и наилучшей поддерживающей терапией.

По информации производителя, модель исследования была описана как «разделенная выживаемость» (partitioned survival) и характеризовалась тремя взаимоисключающими состояниями: выживаемость до прогрессирования, выживаемость после прогрессирования и смерть. Разница между этой моделью и моделью Маркова состояла в том, что при ее использовании рассчитывалась доля пациентов в каждой группе в любое время от начала лечения с использованием параметрических кривых выживаемости, установленных на основе эмпирических данных, касающихся общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Отношение рисков (ОР) для ВБП и ОВ было получено из исследования VEG 105192 (National Institute for Health and Clinical Excellence. Renal cell carcinoma (first line metastatic): pazopanib. London: NICE; 2011).

Поскольку прямое сравнение пазопаниба с другими препаратами не проводилось на момент исследования NICE, необходимо было, как указано выше, оценить ОР для ВБП и ОВ для ИФН-α в сравнении с плацебо или наилучшей поддерживающей терапией у больных, ранее не получавших лечение, а затем и объединить их с оценкой ОР для ВБП и ОВ в группе пазопаниба в сравнении с плацебо или наилучшей поддерживающей терапией. Это позволило произвести косвенную оценку ВБП и ОВ для пазопаниба против ИФН-α. Производителем также проведено косвенное сравнение пазопаниба с сунитинибом и ИФН-α.

На основании представленной работы, в которой учитывалась скидка в стоимости на пазопаниб (в размере 12,5% в Великобритании), было сделано заключение, что расходы на терапию сунитинибом превысили таковые для пазопаниба и ИФН-α. С позиций фармакоэкономического анализа определялся показатель качества жизни, приведенный к адекватной продолжительности жизни QALY (quality-adjusted life-year). Дополнительные расходы по QALY для пазопаниба против ИФН-α составили £38 925. Показатели не сильно изменились по результатам одновариантного детерминированного анализа чувствительности, проведенного изготовителем, но парный вероятностный анализ чувствительности позволил предположить заданное пороговое значение в размере £30 000, 54%-ную вероятность того, что пазопаниб предпочли сунитинибу, 40%-ную вероятность для ИФН-α и 47%-ную вероятность для наилучшей базисной терапии.

В ходе окончательного анализа, выполненного аналитической группой NICE с использованием модели производителя и с учетом скидки 12,5% на стоимость пазопаниба в Великобритании, было установлено, что последний более экономически эффективен, чем сунитиниб, и имеет соотношение затрат и результатов от £1790 до 5330 по QALY. Учитывая пороговое значение эффективности затрат в размере £30 000, выявлена 54%-ная вероятность того, что пазопаниб предпочли сунитинибу. Тем не менее результаты сравнения NICE базировались на косвенном сравнении результатов лечения, полученных в исследованиях, где пазопаниб сравнивался с плацебо, ИФН-α с плацебо и сунитиниб — с ИФН-α.

Анализу фармакоэкономических показателей применения пазопаниба или сунитиниба у больных с распространенным ПКР было посвящено испанское исследование (G. Villa and L. Hernandez-Pastor, BMC Cancer 2013, 13:399). По мнению исследователей, нет опубликованных фармакоэкономических доказательств, свидетельствующих в пользу выбора одного из видов лечения в качестве первой линии терапии распространенного ПКР. Многие исследователи стремятся разработать популяционную модель, способную спрогнозировать количество новых случаев распространенного ПКР, которая может быть использована при принятии медицинских решений. Целью исследователей было использовать такую модель для анализа влияния на бюджет (т. е. финансовых последствий выбора той или иной интервенции) использования в клинической практике пазопаниба в сравнении с сунитинибом, который сегодня является стандартом первой линии терапии распространенного ПКР во всем мире.

По мнению авторов исследования, в Испании пока нет общепризнанных методов прогнозирования новых случаев распространенного ПКР. Поэтому была разработана зависящая от времени популяционная модель на основе модели Маркова для прогнозирования заболеваемости распространенными формами ПКР в будущем. Эта модель была использована для изучения бюджета, связанного с ведением в клиническую практику пазопаниба в сравнении с сунитинибом. Модель точно соответствует GLOBOCAN и содержит данные о распространенности ПКР в Испании. Подтверждено, что она является надежным инструментом прогнозирования распространенности метастатического ПКР в будущем на основе показателей заболеваемости ПКР. Выполненный анализ подтвердил чувствительность модели. Даже если эта модель включает в себя конкретные параметры, присущие Испании (например, показатели заболеваемости и популяционные показатели), параметры конкретных заболеваний, такие как процент пациентов с прогрессирующим заболеванием на момент постановки диагноза и вероятностью рецидива, были получены из наиболее достоверных доступных источников и не зависят от конкретной страны. Поэтому предложенная модель может быть легко перенесена на другие параметры посредством простой замены испанских демографических данных (общедоступных из национальной статистики) и показателей заболеваемости ПКР (доступных из GLOBOCAN) по конкретной стране.

Согласно этому исследованию, использование пазопаниба способствовало значительной экономии бюджета испанской системы здравоохранения вследствие снижения расходов на сам препарат и сокращения затрат, связанных с управлением побочными эффектами. По результатам исследования COMPARZ, некоторые побочные эффекты развиваются с большей частотой на фоне терапии сунитинибом (например, тромбоцитопения, анемия и нейтропения), в то время как другие чаще проявляются на фоне терапии пазопанибом (например, повышение активности печеночных ферментов). Для учета таких различий исследователи включили в анализ все затраты, связанные с управлением побочными эффектами от обоих препаратов.

Несмотря на развитие усталости и ладонно-подошвенный синдром, распространенные среди пациентов с ПКР, эти побочные эффекты не связаны со значительным увеличением использования ресурсов здравоохранения или дорогостоящих сопутствующих препаратов. Таким образом, в ходе текущего анализа было установлено, что эти побочные эффекты имели ограниченное влияние на расходы, связанные с терапией. В итоге было сделано заключение, что использование пазопаниба способствует экономии затрат на здравоохранение в Испании вследствие снижения цены и расходов, связанных с коррекцией побочных эффектов.

Следует отметить, что исследование NICE имеет определенные ограничения. В первую очередь это исследование, сравнивающее только пазопаниб и сунитиниб и не оценивающее экономическую эффективность других методов лечения, которые могут использоваться в качестве первой линии терапии распространенного или метастатического ПКР в США. При оценке фармакоэкономических показателей применения пазопаниба или сунитиниба в первой линии терапии больных с ПКР в США (T. Delea, J. Amdahl, J. Diaz et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 46-54) использовались данные эффективности лечения (в том числе ОВ и ВБП) из исследования COMPARZ, данные экономической эффективности из исследования PISCES, а также опубликованные сметы расходов.

Экономическая эффективность по QALY составила \$100 000, показатель чистой экономической выгоды (Net Monetary Benefit, NMB) пазопаниба в сравнении с сунитинибом был оценен в \$15 857. Вероятностный анализ чувствительности показал, что пазопаниб с вероятностью ≥90% более рентабелен по сравнению с сунитинибом для пороговых значений рентабельности между \$10 000 и 160 000 по QALY. Во всех сценариях, отработанных в ходе детерминированного анализа чувствительности, показатель NMB для пазопаниба при его сравнении с сунитинибом всегда был в пользу пазопаниба.

Сопоставление этих препаратов потребовало бы косвенного сравнения вариантов лечения, представляющего собой более низкий уровень доказательности, чем прямое сравнение пазопаниба с сунитинибом в исследовании COMPARZ, положенном в основу обсуждаемой оценки. Вероятные преимущества пазопаниба были получены из предполагаемых различий в эффективности затрат, понесенных пациентами из группы пазопаниба по сравнению с пациентами из группы сунитиниба (рис. 1).

Поскольку исследование COMPARZ не включало оценку качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), в аналитической модели были использованы результаты исследования PISCES. Данные, полученные в ходе исследования PISCES, представляют собой результаты оценки качества жизни (по шкале EQ-5D), достигаемого на фоне терапии пазопанибом и сунитинибом в клинических испытаниях. Из-за дизайна исследования, способа получения данных и различий в добавочной стоимости для пазопаниба и сунитиниба данные, используемые в этом анализе, не были основаны на рандомизированном сравнении.

Тем не менее оценка преимуществ пазопаниба в отношении качества жизни в предлагаемой модели согласуется с другими результатами исследований PISCES и COMPARZ в отношении предпочтений пациента и HRQoL. Различия в побочных эффектах между группами лечения в исследовании PISCES согласовывались с данными исследования COMPARZ, подтверждая мнение, что показатели добавочной стоимости из исследования PISCES, вероятно, отражают те, которые были бы получены из исследования COMPARZ, если бы были собраны такие данные.

Рассчитанная в ходе этого анализа экономия затрат, полученная вследствие применения терапии пазопанибом, обусловлена в основном предполагаемой более низкой стоимостью пазопаниба по сравнению с сунитинибом, а также снижением ежемесячных расходов на другие услуги, связанные с лечением распространенного ПКР в исследовании COMPARZ. Фактические цены, устанавливаемые на каждый из препаратов, могут существенно отличаться у разных поставщиков и в разных системах здравоохранения (даже в пределах США)

Продолжение на стр. 30.

Актуальные аспекты фармакоэкономики таргетной терапии почечноклеточного рака

Продолжение. Начало на стр. 29.

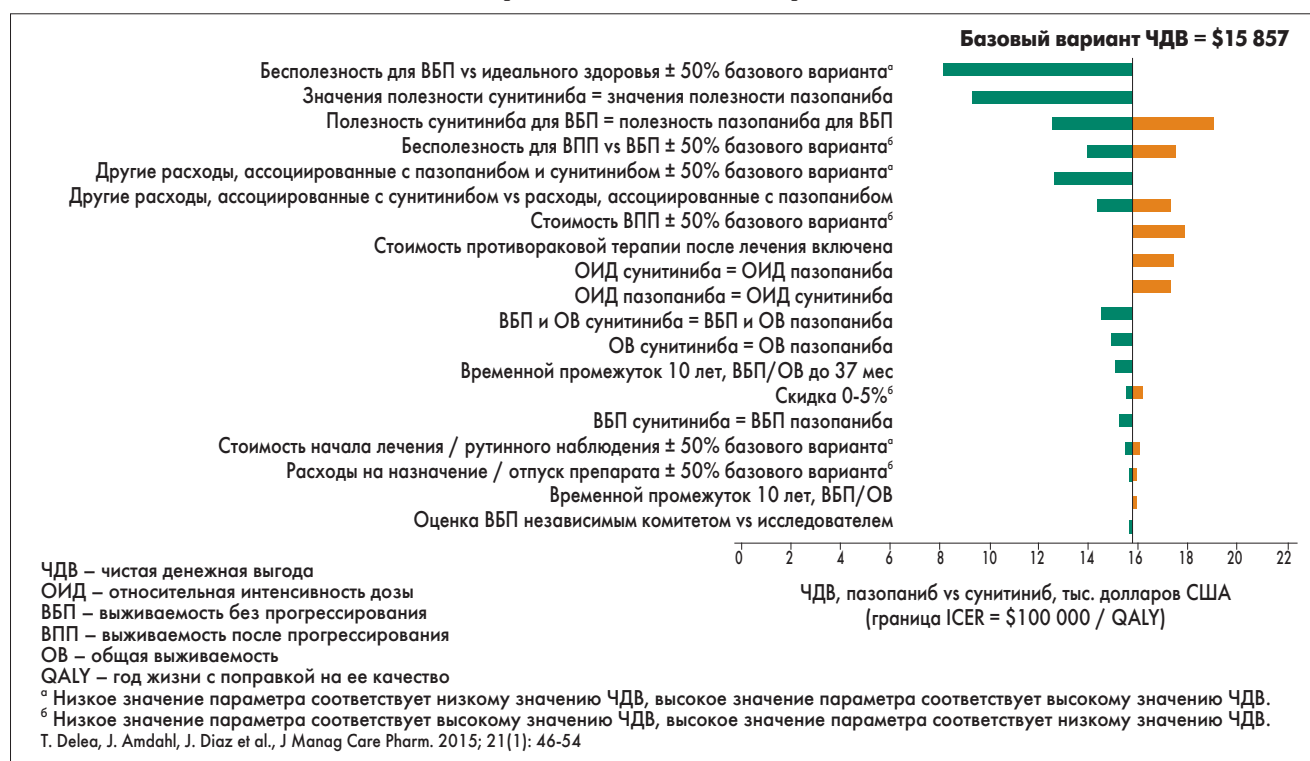


Рис. 1. Чувствительный анализ фармакоэкономической эффективности пазопаниба vs сунитиниба

и не соответствовать тем, которые используются в представленном анализе. Поскольку исследование COMPARZ было многонациональным, его результаты не могут отражать экономические аспекты в любых условиях (J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 46-54).

Результаты этого анализа эффективности затрат, в котором использовались данные двух рандомизированных клинических исследований III фазы, позволили предположить, что пазопаниб является экономически более эффективным вариантом лечения по сравнению с сунитинибом в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим ПКР именно в США (табл. 1).

Таблица 1. Основные результаты			
	Пазопаниб	Сунитиниб	Разница
Эффективность (без учета скидки), \$			
Продолжительность жизни без прогрессирования заболевания	1,130	1,147	-0,017
Продолжительность жизни после прогрессирования заболевания	0,993	0,921	0,072
Продолжительность жизни	2,122	2,068	0,054
Показатели QALY	1,393	1,301	0,092
Эффективность (с учетом скидки), \$			
Продолжительность жизни без прогрессирования заболевания	1,113	1,130	-0,016
Продолжительность жизни после прогрессирования заболевания	0,957	0,887	0,069
Продолжительность жизни	2,070	2,017	0,053
Показатели QALY	1,361	1,220	0,090
Расходы (с учетом скидки), \$			
Исследуемый препарат	68 209	74 473	-6264
Введение/растворение	1008	707	301
Другие расходы, связанные с лечением пазопанибом и сунитинибом	9147	12 381	-3234
Ведение до прогрессирования	29 926	30 365	-439
Ведение после прогрессирования	46 269	43 460	2809
Общее	154 559	161 387	-6828
Увеличение расходов по QALY, \$			Преобладающий
Пороговое значение NMB, \$			
\$50 000 по QALY			11 343
\$100 000 по QALY			15 857
\$200 000 по QALY			24 886

Основано на результатах исследования COMPARZ.
NMB – показатель чистой денежной выгоды, QALY – годы жизни с поправкой на ее качество.
T. Delea, J. Amdahl, J. Diaz et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 46-54

Таблица 2. Среднее использование ресурсов здравоохранения, нескорректированные затраты				
	Пазопаниб (n=450, \$)	Сунитиниб (n=448, \$)	Разница, \$	Погрешность (t-тест)
Среднее	80 464	86 886	-6422	0,20
Стандартное отклонение	75 432	75 291	16 293	
Минимум	480	899	Неприменимо	
Максимум	402 881	351 342	Неприменимо	

R.N. Hansen et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 37-44

Другое фармакоэкономическое исследование включало оценку эффективного расходования средств здравоохранения на лечение пациентов с ПКР с учетом терапии побочных эффектов (R.N. Hansen et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 37-44). Основной целью исследования было сравнение общих затрат ресурсов здравоохранения, необходимых на лечение пациентов с распространенным ПКР, получавших в первой линии терапию пазопанибом или сунитинибом в ходе исследования COMPARZ. Вторая цель заключалась в сравнении суммарных затрат на коррекцию побочных эффектов в той же популяции пациентов. Общие затраты ресурсов здравоохранения включали составляющие контрактов поставщиков, затраты на диагностику, госпитализацию, процедуры, а также исследуемые и другие препараты.

Пациенты были разделены по критерию наличия или отсутствия побочных эффектов для оценки связанных с ними расходов. Расходы оценивались в долларах США (2013 год). По 1% пациентов, с которыми были связаны наибольшие расходы на лечение, были одинаково исключены из каждой группы. Для оценки результатов использовался одновариантный и многовариантный анализ.

В общей сложности затраты оценивались для 906 пациентов (пазопаниб, n=454; сунитиниб, n=452); более высокие показатели наблюдались на фоне терапии сунитинибом. Анализ нескорректированных затрат показал, что в среднем общие затраты у пациентов, получавших лечение пазопанибом, были на 8% ниже, чем у пациентов, использовавших сунитиниб (\$80 464 против \$86 886; p=0,20) (табл. 2).

Согласно результатам этого анализа, расходы на лечение небольшого количества пациентов (по 4 пациента в каждой группе) достигли экстремальных показателей в обеих группах исследования. В группе пазопаниба затраты на лечение 1% пациентов составили \$320 871 при средней стоимости лечения в размере \$4639. В группе сунитиниба затраты 1% пациентов составили \$203 014 при средней стоимости лечения в размере \$7281.

В итоге средние суммарные нескорректированные затраты (± стандартное отклонение) для пациентов, получавших лечение пазопанибом (n=450), составили \$80 464±\$75 432 по сравнению с \$86 886±\$75 291 для пациентов, получавших лечение сунитинибом (n=448). Разница в затратах составила \$6422 (p=0,20), или 8%. Чтобы оценить отдельные компоненты затрат и выяснить происхождение разницы между затратами, была проведена серия из шести t-тестов. Различия в расходах на госпитализацию (на \$772 выше на фоне терапии сунитинибом; p=0,068; 2A) и на сам препарат (на \$5016 выше на фоне терапии сунитинибом; p=0,257; 2B) составили основную разницу между затратами в двух группах. За исключением затрат, не связанных с исследуемым препаратом, расходы на лечение были меньшими на фоне терапии пазопанибом по сравнению с сунитинибом. В целом расходы на терапию были на \$12 543 ниже для группы пазопаниба (\$143 585; 95% ДИ=\$97 353-\$148 005) по сравнению с группой сунитиниба (\$156 128; 95% ДИ=\$105 128-\$157 231), и эта разница была статистически значимой (p=0,003) (рис. 2).

У пациентов, которые перенесли по крайней мере один побочный эффект 3-й или 4-й степени тяжести, расходы увеличились на \$8118 на фоне терапии пазопанибом и на \$14 343 – на фоне терапии сунитинибом. Речь идет о пациентах с поздними стадиями ПКР, получивших лечение первой линии в системе здравоохранения США. Частота посещений отделений лучевой терапии или скорой помощи была достоверно выше для пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с теми, кто лечился пазопанибом. Средний уровень общих

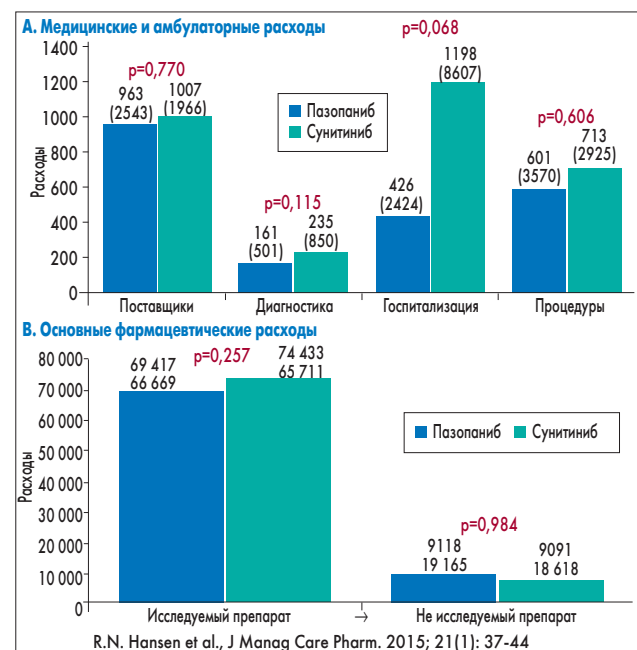


Рис. 2. Среднее использование ресурсов здравоохранения; нескорректированные расходы по компонентам

Таблица 3. Общее уменьшение расходов (GLM), стратифицированное в зависимости от наличия побочных эффектов				
Параметр	Смета (\$)	95% ДИ (\$)	Погрешность	
Средние общие затраты без побочных эффектов (n=536)				
Intercept	71 235	59 325	83 145	< 0,001
Пазопаниб	-1916	-14 259	10 428	0,761
Сунитиниб	Ссылка	НП	НП	НП
Европа	14 748	455	29 040	0,044
Азия	13 413	-3390	30 216	0,118
Австралия	6690	-21 878	35 258	0,646
Северная Америка	Ссылка	НП	НП А	НП
Средние общие затраты с побочными эффектами (n=362)				
Intercept	85 578	72 152	99 004	< 0,001
Пазопаниб	-8141	-23 407	7124	0,297
Сунитиниб	Ссылка	НП	НП	НП
Европа	11 449	-6346	29 244	0,208
Азия	11 803	-8631	32 237	0,258
Австралия	6625	-25 423	38 674	0,686
Северная Америка	Ссылка	НП	НП	НП

GLM = генерализованная линейная модель; НП = неприменимо
R.N. Hansen et al., J Manag Care Pharm. 2015; 21(1): 37-44

нескорректированных затрат был на 8% выше для сунитиниба по сравнению с пазопанибом (p=0,20) по данным t-теста, и разница была признана достоверно большей для сунитиниба по сравнению с пазопанибом (\$12 543). Кроме того, по данным многовариантных анализов, общие затраты ресурсов здравоохранения на пациентов, использовавших пазопаниб, были меньше, чем на пациентов, получавших терапию сунитинибом (табл. 3).

Финансовые затраты являются значимым фактором, влияющим на принятие решений о лечении. Было проведено несколько исследований, касающихся системы здравоохранения США и посвященных анализу затрат на онкологические процедуры. В целом были выявлены различия в затратах на лечение распространенного ПКР с использованием таргетных препаратов. Они обусловлены разной частотой развития сопутствующих побочных эффектов и использованием ресурсов здравоохранения для их коррекции.

Максимально детализированная информация, включающая стоимость медикаментозного лечения, расходы на коррекцию побочных эффектов и общий уровень затрат ресурсов здравоохранения, поможет принимать обоснованные решения при выборе терапии распространенного ПКР. Клиническое исследование COMPARZ дало возможность оценить, подсчитать и проанализировать общие затраты ресурсов здравоохранения и расходы на лечение побочных эффектов у больных с распространенным ПКР, получавших в первой линии пазопаниб или сунитиниб.

Результаты этого исследования показывают, что при одинаковой клинической эффективности сунитиниба и пазопаниба затраты ресурсов здравоохранения и расходы, связанные с коррекцией побочных эффектов, ниже среди пациентов, получавших терапию пазопанибом. Чтобы установить, транслируются ли эти результаты на клиническую практику, проявляясь в реальном уменьшении затрат при лечении пазопанибом, будущие исследования должны напрямую фиксировать и оценивать затраты на лечение пациентов при применении конкретных препаратов за пределами клинических испытаний.

Подготовила Катерина Котенко

Все внимание — детям

15 февраля мировая общественность традиционно акцентирует внимание на проблемах, связанных с лечением онкологических заболеваний у детей. С 2003 года Международный день онкобольного ребенка (International Childhood Cancer Day, ICCD) отмечается и в Украине. В нынешнем году в ознаменование этого дня в Национальном институте рака (НИР) состоялась пресс-конференция, посвященная оценке существующего положения дел в детской онкологии. В мероприятии приняли участие врачи, политики, организаторы здравоохранения, представители общественных организаций и благотворительных фондов, фармацевтических компаний, духовенства и другие заинтересованные лица.

За вину предков платят потомки.

Курций Руф

Говорят, уровень развития общества определяется отношением к детям и старикам. Если это так, то наша страна делает определенные успехи, поскольку детская онкология в настоящее время является наиболее финансируемым направлением онкологии. Как отметила первый заместитель министра здравоохранения Украины Александра Сергеевна Павленко, на препараты для лечения онкобольных детей из государственного бюджета выделено 353 млн грн. На эти средства осуществляется закупка медикаментов, которые поступают в Украину до конца февраля. По словам Павленко, лечение онкобольных детей — один из приоритетов государственной политики. Отвечая на вопросы журналистов, она также рассказала, с какими сложностями сталкивалось министерство при обеспечении перехода к новой, честной и прозрачной, процедуре государственных закупок лекарственных препаратов. Напомним, в ноябре 2015 г. между Минздравом Украины и международной организацией Crown Agents был подписан договор, предусматривающий закупку препаратов для лечения онкологических и онкогематологических заболеваний, включая химиотерапию и препараты сопровождения. Таким образом, закупку медикаментов для онкологической отрасли сегодня на 100% обеспечивают международные организации.

По словам А. Павленко, переход на новую систему закупок занял определенное время, но сегодня делается все возможное, чтобы процедура закупки препаратов для всех онкологических больных прошла в кратчайшие сроки. Можно положительно оценивать и тот факт, что для лечения детей закупаются только оригинальные препараты ведущих зарубежных производителей.

Сегодня на учете в онкологических учреждениях Украины находится более 1100 детей, многие из которых ожидают необходимого лечения.

Директор НИР, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник призвала представителей средств массовой информации поддержать масштабный проект реконструкции института. Сегодня более половины территории НИР занимает неоконченное строительство. Многие отделения также нуждаются в частичной реконструкции, в том числе половина отделения детской онкологии, расположенная в здании клиники №1. После переезда в новый хирургический корпус условия для детей существенно улучшились, но прежнее отделение не восстановлено и количество койко-мест ограничено.

В настоящее время получено государственное финансирование на завершение строительства НИР, руководство занимается его планированием и поиском исполнителей, способных обеспечить реализацию проекта честно, прозрачно и на должном уровне.

Е.А. Колесник также призвала СМИ в конструктивном ключе поддержать решение проблем с организацией лечения онкобольных детей: информировать общество о проблеме, о симптомах злокачественных опухолей у детей, формировать у родителей онкологическую настороженность. Ведь именно

от внимательности и активности родителей зачастую зависит своевременность обращения к врачу, а в итоге и жизнь ребенка.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская онкология», заведующий научно-исследовательским отделением детской онкологии НИР, кандидат медицинских наук Григорий Иванович Климнюк рассказал о работе отделения. Ежегодно здесь фиксируется до 3500 обращений. Обследования проводятся с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых аппаратов эксперт-класса, широкого спектра лабораторных исследований, включая методы молекулярно-генетической диагностики. Ежегодно лечение в стационаре проходят 290-340 детей из всех регионов Украины, из них около 250 переносят сложные оперативные вмешательства, включая резекции печени и почек, гемигепатэктомии, панкреатодуоденальные резекции (в том числе у детей младше 5 лет). В отделении проводится хирургическое лечение саркомы кости с замещением образующегося дефекта обработанной криогенно или экстракорпорально облученной собственной костью, использованием васкуляризованного аутологического трансплантата или современных эндопротезов. Сегодня это единственный центр в Украине, где выполняются отдельные виды хирургических вмешательств при особо сложных случаях. В том числе в сотрудничестве с Научно-практическим медицинским центром детской кардиологии и кардиохирургии были проведены 7 операций с использованием аппарата искусственного кровообращения.

С 2008 г. в НИР активно функционирует блок интенсивной химиотерапии на 4 койки для проведения высокодозовой химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. За это время проведено 156 трансплантаций, в том числе тандемных. Необходимо приложить все усилия для дальнейшего развития этого направления.

Внедрение современных подходов позволило существенно улучшить результаты лечения и достичь хороших показателей выживаемости детей. Так, при саркоме мягких тканей выживаемость достигает 58,6% (безрецидивная — 44,8%), при нейробластоме в группе высокого риска — 41,4%, саркоме Юинга — 48,2%, остеогенной саркоме — 79%, опухоли Вильмса — 74,6% (при сроках наблюдения более 5 лет). Полученные результаты сопоставимы с достижениями ведущих европейских клиник.

Основными проблемами в работе отделения являются несвоевременные и несистемные поставки медикаментов, недостаточное кадровое обеспечение (по количеству и профилю специалистов), необходимость организации качественного школьного обучения детей, которые продолжительное время находятся на лечении. На уровне государства сегодня существует острая потребность в создании профильной программы «Детская онкология», а также в обеспечении стабильного (постоянного) внебюджетного финансирования на основе долгосрочных программ. Ни в одной стране мира



государство не в силах полностью обеспечить лечение онкологических больных, и дети — не исключение. В работе отделения детской онкологии НИР активно участвуют благотворители — фонд «Краб», волонтерские организации, духовные и частные лица, но этого недостаточно. Как отметил Г.И. Климнюк, при оптимальном обеспечении работы отделения можно повысить выживаемость детей до 75%.

На пресс-конференции много говорилось и о том, как важно информировать общественность о деятельности благотворительных организаций и фондов, помогающих онкобольным детям. Многие потенциальные благотворители готовы помочь, но не знают, каким организациям можно доверять. Средства массовой информации могут оказать неоценимую помощь, поддерживая тех, кто искренне предан своему делу.

Помимо известных общественных организаций и благотворительных фондов, таких как «Краб», «Запорука» и другие, детям помогают и волонтеры. В пресс-конференции принял участие настоятель Свято-Троицкого Ионинского монастыря епископ Иона (Черепанов). Будучи председателем Синодального отдела по делам молодежи Украинской православной церкви, он рассказал, что волонтерская работа — важный аспект воспитания в молодом поколении духа служения и следования христианским ценностям не на словах, а на деле. При поддержке и наставничестве духовных лиц христианская молодежь принимает участие в акции «Молодость неравнодушна» и помогает в том числе детскому отделению НИР.

В целом пресс-конференция позволила поднять целый пласт проблем. Много говорилось об общих сложностях и путях развития украинской детской онкологии. В их числе — сложности с доступом к лечению и финансированию в регионах и многие другие. Серьезной проблемой является недостаточный контроль качества донорской крови. В результате многие дети, проходящие лечение за пределами столицы, заражаются вирусами гепатита В и С, что затрудняет онкологическое лечение, ухудшает общий прогноз и существенно повышает расходы.

Как ни прискорбно, одной из серьезных проблем украинского общества является отсутствие конструктивной позиции и дефицит этики у представителей СМИ. Многие вопросы, прозвучавшие в рамках пресс-конференции, показали: часто погоня за «сенсацией» и нападки на существующий порядок вещей в глазах представителей прессы приобретают самоценность, тогда как реальные возможности оказать поддержку в информировании населения, внести вклад в улучшение существующей ситуации вызывают минимум энтузиазма.

Итак, нам есть к чему стремиться и куда развиваться в любых областях социальной, медицинской, политической, экономической жизни. Наверное, Международный день онкобольного ребенка — одна из наиболее красноречивых дат. Она указывает нам на то, что мы должны объединиться и стать лучше ради будущего, и что наше будущее зависит от усилий, затраченных каждым из нас сегодня...



Мероприятия, приуроченные к Международному дню онкобольного ребенка, прошли в целом ряде медицинских учреждений по всей Украине. Ежегодно 15 февраля представители общественных организаций и социальноответственного бизнеса иницируют благотворительные акции, планируют действия, призванные поддержать отделения детской онкологии в течение последующего года. Не стала исключением и Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», где 19 февраля состоялось подписание Меморандума о взаимопонимании с фармацевтической компанией «Санофи Украина» с целью укрепления долгосрочного сотрудничества между двумя организациями, начавшегося в 2013 году.

Пример социальной ответственности

Меморандум о взаимопонимании определяет направления партнерства между сторонами на следующий год. Его основная цель — поддержка программ социальной реабилитации и психологической помощи детям с онкогематологическими заболеваниями, а также образовательных программ для специалистов больницы «ОХМАТДЕТ», направленных на повышение профессионального уровня.

Сотрудничество предполагает:

- обеспечение психологической поддержки и социальной реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями, которые проходят лечение в больнице «ОХМАТДЕТ», оборудование классов для арт-терапии;
- наполнение библиотеки больницы книгами, аудио- и видеоматериалами в соответствии с потребностями детей;

- расширение профессионального опыта и совершенствование навыков врачей больницы «ОХМАТДЕТ» в области детской онкогематологии и трансплантации костного мозга. Компания поддержит образовательные программы и конференции для специалистов.

Как отметил генеральный директор «Санофи Украина» Жан-Поль Шоер, проблема онкологических заболеваний среди детей очень важна для компании. «Оказание психологической помощи и обеспечение доступа к реабилитации необходимы для того, чтобы не оставлять детей один на один с болезнью. В рамках сотрудничества мы также будем поддерживать образовательные программы для врачей, поскольку верим, что их профессиональный уровень является одним из основных компонентов эффективного лечения. Мы убеждены, что

наше многолетнее сотрудничество с больницей «ОХМАТДЕТ» вносит весомый вклад в улучшение качества заботы, которую получают дети, преодолевая преграды на пути к выздоровлению», — отметил он.

Подписывая документ о сотрудничестве, главный врач Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» Юрий Иванович Гладуш заявил: «Мы ценим продолжение сотрудничества с таким надежным партнером. Постановка диагноза и длительный процесс лечения оказывают чрезвычайно сильное влияние на детей и их родных, их эмоциональные и социальные потребности могут меняться со временем. Чтобы удовлетворить их, нам прежде всего необходимо создать атмосферу, в которой дети будут чувствовать поддержку».

Подготовила Катерина Котенко





Оториноларингология специализируется на диагностике и лечении уха, горла, носа, а также патологий головы и шеи, в том числе онкологических (часто используется сокращение ЛОР-органы). Специфика лечения онкологической патологии ЛОР-органов в первую очередь связана

с ограниченностью операционного поля и значительной васкуляризацией тканей. В результате при незначительных разрезах открывается обильное кровотечение, что дополнительно осложняет визуализацию операционного поля. В восстановительном периоде необходимы серьезные усилия, направленные на реабилитацию пациентов. Об актуальных вопросах диагностики, лечения и реабилитации в онколарингологии нашему корреспонденту рассказал профессор кафедры оториноларингологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, лауреат Государственной премии в области науки и техники, заслуженный деятель науки и техники Украины доктор медицинских наук Рустем Адильевич Абызов.

Расскажите о ситуации с онкологическими патологиями ЛОР-органов в Украине в настоящее время. Насколько актуальна эта проблема?

— Онкологические заболевания ЛОР-органов составляют около 8% случаев всех злокачественных новообразований. При этом в последние годы увеличилась распространенность злокачественных опухолей этой локализации среди женского населения. Актуальность данной проблемы определяется, в первую очередь, особенностями локализации новообразований, несвоевременностью обращения пациентов к врачу и поздним их выявлением. Как и при опухолях других локализаций, выявление онкологической патологии ЛОР-органов на ранних стадиях позволяет проводить органосохраняющие операции взамен расширенных и комбинированных хирургических вмешательств, что существенно увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациента.

Отсутствие массовых профилактических осмотров (скрининга) и просветительской работы среди населения отрицательно сказывается на ранней диагностике опухолей ЛОР-органов. Неполное и несвоевременное использование современных методов диагностики или неправильная интерпретация диагностических данных приводят к тому, что значительное количество пациентов со злокачественными новообразованиями верхних дыхательных путей поступают в нашу клинику с запущенными III или IV стадиями заболевания.

Необходимо информировать общественность о значимости своевременного обращения к врачу при развитии любых распространенных заболеваний ЛОР-органов, особенно при их затяжном течении. Внедрение профилактического скрининга патологии ЛОР-органов представляется актуальной задачей, тем более, что распространенность ряда заболеваний, в том числе неонкологических, возрастает. С целью повышения эффективности профилактических осмотров необходимо формирование групп повышенного риска, в которые должны быть включены лица, злоупотребляющие курением, алкоголем, работающие на вредных производствах. Формирование таких групп значительно повысит качество профилактических осмотров, позволит эффективно использовать инструментальные методы исследования. При выборе конкретных методов (рентгенографии, томографии, эндоскопического исследования с возможностью взятия биопсии и др.) для проведения массовых профилактических осмотров следует учитывать их диагностические возможности, простоту в применении и экономические затраты.

Онкологическая патология ЛОР-органов требует комплексного обследования пациента с позиций оториноларингологии, общей онкологии, челюстно-лицевой хирургии, а также офтальмологии, поскольку опухоли нередко распространяются на орбиту глаза. Кроме того, ЛОР-онколог должен разбираться в вопросах

протезирования. При проведении обширных операций параллельно с удалением опухоли необходимо формировать ложе для будущих протезов, что требует знаний челюстно-лицевой хирургии и ортопедической стоматологии. К сожалению, в нашей стране ощущается недостаток специалистов такого уровня, необходимо приложить усилия для их подготовки.

Какие злокачественные новообразования ЛОР-органов наиболее распространены в вашей практике?

— В структуре онкологической патологии ЛОР-органов наиболее распространен рак гортани, на его долю приходится от 50 до 70% всех случаев. В тех случаях, когда в нашу клинику поступают пациенты с I или II стадией, лечение рака гортани очень эффективно, пациенты способны продолжать полноценную жизнь и трудовую деятельность. Показатель пятилетней выживаемости в этой группе больных достигает 95%. Безусловно, существует риск развития рецидива или метастазирования, который мы стараемся снизить или исключить полностью.

К сожалению, все еще высока распространенность запущенных случаев рака гортани, когда результаты лечения значительно ухудшаются.

Какие основные методы диагностики применяются для выявления злокачественных новообразований ЛОР-органов?

— Попытки улучшить раннюю диагностику рака гортани в последние годы не увенчались успехом. В 2007–2013 гг. был проведен анализ качества диагностики рака гортани, результатов его лечения и выживаемости пациентов в 769 клиниках США (16 213 пациентов), который не определил тенденции к повышению раннего выявления этого заболевания по сравнению с двумя предшествующими десятилетиями.

В дифференциальной и топической диагностике больных с опухолями гортани применяются разнообразные методы обследования: эндоскопическое и рентгенологическое исследование, современные методы (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография). Также используются методы микроскопического исследования, применяется волоконная оптика. Важное место в дифференциальной диагностике воспалительных, доброкачественных и злокачественных процессов в гортани отводится патогистологическому анализу, материал для которого получают, применяя классическую или прицельную биопсию. Если после многократных биопсий не удается получить морфологическую верификацию диагноза, необходимо проведение ларингофиссуры со срочным гистологическим исследованием кусочка опухоли, взятым под непосредственным визуальным контролем. Существенную дополнительную информацию предоставляет комплексное ультразвуковое исследование гортани, которое является информативным методом дифференциальной, уточняющей диагностики и динамического наблюдения при опухолях гортани. Кроме этого, актуальными остаются традиционные методы обследования: детальный сбор анамнеза, осмотр пациента, пальпация органов и тканей шеи, оценка региональных лимфатических узлов.

Считаю важным отметить, что совершенствование методов ранней диагностики онкологических заболеваний ЛОР-органов является актуальной задачей не только оториноларинголога, но и врача общей практики, к которому пациент обычно обращается в первую очередь.

Какие подходы и технологии вы используете в терапии злокачественных новообразований ЛОР-органов?

— Результаты всех исследований мы интегрируем в единую диагностическую концепцию, что позволяет разносторонне оценить клиническую ситуацию и определить оптимальную тактику лечения. Комбинируя методы лечения, для каждого отдельного случая подбирается оптимальная схема лечебных и реабилитационных мероприятий. На выбор тактики лечения влияют следующие факторы: тип и локализация злокачественного новообразования, стадия и размер опухоли; наличие,

количество и расположение метастазов; общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний. В планировании лечения больных раком гортани обязательно участвуют несколько специалистов: хирург-онколог, радиолог, химиотерапевт.

На протяжении нескольких десятилетий существуют противоречивые подходы к выбору терапии при раке гортани. Еще недавно было распространено мнение, что при ранних стадиях заболевания необходимо проводить либо хирургическое вмешательство, либо лучевую терапию. В нашей клинике после анализа большого количества клинических случаев, а также после изучения данных литературы был разработан собственный подход. В тех случаях, когда у пациента выявлен низкодифференцированный рак, лечение начинается с лучевой терапии, а при высокой и средней дифференцировке новообразований — пациенту вначале проводится радикальная операция, а затем лучевая терапия. Такой подход повышает вероятность положительного исхода заболевания.

Кроме того, облучение локальных участков при раке гортани может применяться в период подготовки к операции перед радикальной резекцией опухоли, а в послеоперационном периоде проводится лучевая терапия всего горла в целом. Это позволяет уничтожить отдельные опухолевые клетки, уменьшая тем самым риск повторного развития опухоли. Возможно использование лучевой терапии и как самостоятельного метода при условии, что полное или частичное удаление опухоли невозможно в связи с особенностями ее локализации или наличием отдаленных метастазов. Также разработаны комбинированные схемы, где химиотерапию применяют одновременно с облучением в период подготовки к удалению опухоли. Это позволяет уменьшить размер опухоли, приостановить ее рост и процесс метастазирования.

Необходимо отметить, что при хирургических операциях важное место занимает высокочастотная электрохирургия. Начиная с 1999 г. в Институте электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины совершенствовался способ бесшовного соединения живых тканей с помощью электросварки. Этот перспективный метод впервые в мировой хирургической практике был применен в Украине в отделе экспериментальной хирургии Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины. В связи с политическими изменениями в нашей стране и сопутствующими финансовыми сложностями, метод электросварочной хирургии разрабатывался и внедрялся в практику при помощи зарубежных партнеров, что в результате позволило ученым довести разработку до практического применения.

Электросварочная хирургия успешно зарекомендовала себя в ЛОР-онкологии. Сегодня такой способ разъединения, соединения и разреза мягких тканей успешно применяется при хирургическом лечении практически всех форм онкологических новообразований. Эта уникальная технология широко используется в клинической практике с 2005 г. и является более эффективной в сравнении с традиционным шовным методом. Метод электросварки мягких тканей технически проще, нежели наложение шовных соединений, его применение не приводит к многочисленным осложнениям. Так, до внедрения этого метода серьезной проблемой в ЛОР-онкологии являлось отторжение у пациентов шовного материала, применяемого во время хирургического вмешательства в связи с аллергическими реакциями и аутоиммунными состояниями. При применении сварочной технологии воздействие на ткань осуществляется с минимальным травматизмом, обеспечивается полная герметизация соединения тканей и асептичность, минимизируется кровотечение, сокращается время проведения операции и продолжительность восстановительного периода. В нашей клинике было показано, что применение сварочной технологии в ЛОР-онкологии достоверно снижает потребность пациента в анестетиках, о чем сказано в диссертации кандидата медицинских наук «Усовершенствование лечения больных раком гортани путем применения электросварочных технологий» (автор Н.В. Божко).

? Радикальное лечение рака гортани часто предполагает полное ее удаление. Это эффективно с точки зрения прогнозируемой продолжительности жизни, но создает много трудностей, поскольку пациент лишается возможности разговаривать. Как проходит процесс реабилитации таких пациентов?

— При удалении пораженной опухолью голосовой складки гортани слизистая оболочка глотки сшивается со слизистой оболочкой пищевода и благодаря использованию электросварочного метода образуется тонкий аккуратный рубец, который не выходит за границы голосовой связки. Уже с 9–10 дня после оперативного вмешательства для восстановления голосовой функции в нашей работе мы применяем комплексный медико-педагогический подход. В результате коррекционно-реабилитационных мероприятий рубцовая связка колеблется также, как и голосовая, что позволяет пациенту полноценно разговаривать. Ранее процесс восстановления голоса начинался со второго месяца после операции: доминировало представление, что реабилитацию голоса следует начинать, когда клиническая ситуация будет стабильной. Однако к этому моменту послеоперационный рубец приобретал плотную структуру, и условия для обеспечения его подвижности были крайне неблагоприятными. В настоящее время благодаря современным хирургическим технологиям, своевременности всех этапов терапии, непосредственному участию специально подготовленного специалиста в области фонопедии и разработке новых методик коррекции мы располагаем всеми возможностями для полноценного восстановления голоса у пациентов, перенесших удаление голосовой складки. Продолжительность и интенсивность реабилитации устанавливаются индивидуально для каждого пациента.

? Какие условия, на ваш взгляд, являются определяющими для эффективной терапии и реабилитации злокачественных заболеваний ЛОР-органов?

— Необходимым условием эффективной терапии является комплексный подход и непрерывность лечебно-реабилитационных мероприятий. К сожалению, количество коек в медицинских учреждениях ограничено, поэтому пациент, которого мы прооперировали, вынужден продолжать лучевую терапию в другой клинике под наблюдением другого специалиста, что может быть сопряжено с определенным риском. Результативный подход к лечению должен быть комплексным: операцию, облучение, восстановление голоса необходимо проводить в одном медицинском учреждении под руководством и наблюдением лечащего врача. Специалист, оперирующий пациента, знает все возможные риски, осложнения и реакции на них, которые могут возникнуть как после хирургического вмешательства, так и во время проведения лучевой и химиотерапии.

Кроме того, необходимым аспектом лечения является профессиональная психологическая помощь. Практически у всех пациентов, которым предстоит удаление гортани, возникает сильный страх перед операцией, который может привести к отказу от хирургического вмешательства в связи с последующими осложнениями, боязнью потери возможности говорить и, как следствие, инвалидизацией и социальной дезадаптацией. В связи с этим очень важно, чтобы врач умел найти подход к пациенту, объяснить все особенности предстоящего лечения, рассказать о возможностях последующего восстановления голоса. Отмечу, что без помощи квалифицированных фонопедов-логопедов эффективное восстановление голоса у пациента практически невозможно.

В целом, формирование у пациента конструктивного подхода к лечению и положительного настроя очень важно. Оптимистический взгляд на все происходящие события — залог любого успеха. По моему глубокому убеждению, жизнеутверждающий настрой укрепляет иммунитет, что позволяет организму бороться с опухолью болезнью более эффективно.

Хочу пожелать всем своим коллегам, всем вашим читателям заботиться о своем здоровье, вести активный образ жизни, уделять время занятиям спортом и, конечно, совершенствоваться в своей профессиональной деятельности.

Профессор Р.А. Абызов — один из ведущих ЛОР-онкологов не только в Украине, но и в странах СНГ, является основателем профессиональной школы, учителем для многих специалистов в области лечения опухолей головы и шеи. Коллеги и пациенты говорят не только о высоком профессионализме ученого, но и об удивительном умении находить подход к каждому человеку.

ОНКОДАЙДЖЕСТ

FDA одобрило эрибулин для лечения нерезектабельной или метастатической липосаркомы

28 января FDA был одобрен препарат Халавен/Halaven (эрибулина мезилат) для лечения нерезектабельной или метастатической липосаркомы у больных, ранее получавших лечение антрациклинами.

Саркома мягких тканей (СМТ) — одна из наиболее опасных разновидностей злокачественных новообразований, при которой поражаются сухожилия, мышцы, связки, лимфатические и кровеносные сосуды, нервы и околосуставная ткань.

По данным Национального института рака США, в 2014 г. в стране было диагностировано 12 тыс. случаев СМТ. «Излюбленные» места локализации СМТ — голова, шея, верхние и нижние конечности, туловище и живот. СМТ характеризуется высокой частотой метастазирования и рецидивирования после проведенной терапии.

Одним из видов СМТ является липосаркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток жировой ткани. Наиболее часто первичный очаг расположен в области бедра или в забрюшинном пространстве. Группа риска — пациенты в возрасте 50–65 лет. Несмотря на лечение, приблизительно у трети больных возникают рецидивы заболевания.

«Halaven является первым одобренным препаратом для лечения липосаркомы, обеспечивающим значительные преимущества относительно продолжительности жизни пациентов, — считает Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор отдела гематологических и онкологических препаратов Центра по оценке и исследованию лекарственных средств FDA. — Клинические данные свидетельствуют о том, что новый препарат повышает общую выживаемость пациентов примерно на 7 месяцев».

Одобрение FDA основано на результатах рандомизированного мультицентрового исследования с участием 143 больных с нерезектабельной или метастатической липосаркомой, которые ранее получали курсы химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: больные 1-й группы получали эрибулин, больные 2-й — дакарбазин. Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности терапии или отказа пациента от лечения. Основным критерием эффективности была оценка общей выживаемости. По результатам данного исследования, медиана общей выживаемости в группе больных, получавших эрибулин, составила 15,6 vs 8,4 мес в группе дакарбазина.

Наиболее распространенными побочными эффектами на фоне лечения препаратом Halaven были лейкопения, нейропатия и удлинение интервала QT.

Ранее препарат был одобрен для терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком грудной железы, у которых прогрессирование отмечалось после применения как минимум двух режимов химиотерапии, включавшей антрациклины и таксаны.

<http://medpharmconnect.com>

Трансплантация органов влияет на возникновение и развитие меланомы

Согласно результатам нового исследования, риск развития меланомы и показатели смертности от этого заболевания гораздо выше у пациентов, перенесших операцию по пересадке органов. Автор работы, Х.А. Роббинс из Университета Джона Хопкинса (США), предполагает, что это связано с приемом иммуносупрессивных препаратов, предотвращающих отторжение трансплантатов. Для подтверждения своей теории ученые проанализировали данные 139 991 реципиента органов в США за период 1987–2010 гг. Исследователи выявили 519 случаев

меланомы и оценили факторы риска, сравнив результаты с таковыми в общей популяции. Анализ показал, что у пациентов, перенесших пересадку органов, меланома возникает в 2 раза чаще, в основном в течение первых 4 лет после операции; смертность среди реципиентов с меланомой независимо от стадии болезни достигает 27% по сравнению с 12% в группе лиц без трансплантации в анамнезе. На ранней стадии болезнь обнаруживали у пациентов, получавших иммуносупрессивный препарат азатиоприн, который делает кожу более восприимчивой к ультрафиолетовому излучению. В основном меланома диагностировалась на II–III стадии, что, как полагают ученые, связано с использованием иммуносупрессоров; помимо этого существуют наблюдения о более агрессивном течении болезни на фоне данной терапии.

Х.А. Роббинс считает, что скрининг больных перед операцией, а также тщательный мониторинг после трансплантации, особенно в течение первых 4 лет, позволят раньше выявить рак и предотвратить развитие метастазов. Кроме того, специалисты считают, что пациентам данного профиля следует избегать инсоляции и использовать солнцезащитный крем.

www.medicalnewstoday.com

Топические препараты в лечении Т-клеточной лимфомы кожи

Новое исследование, результаты которого были опубликованы в журнале Blood, впервые подтвердило, что использование топического геля может привести к полной ремиссии Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) на ранних стадиях.

В США на ТКЛК приходится около 5–10% всех лимфом. Болезнь поражает преимущественно мужчин в возрасте ≥50 лет. ТКЛК первично возникает в верхнем слое дермы и эпидермисе в результате бесконтрольной пролиферации Т-лимфоцитов, формирующих опухоль. Патологическая симптоматика проявляется в основном в виде сухости, покраснения кожи и сильного зуда. У 10% пациентов заболевание прогрессирует и приводит к тяжелым осложнениям.

До начала эксперимента профессор Р. Кларк из Гарвардской медицинской школы (США) считал, что единственным выбором для больных, которым не помогли стандартные методы лечения, остается трансплантация костного мозга. В исследовании I фазы участвовали 12 пациентов с ТКЛК на ранней стадии, которые в среднем полгода лечились по стандартному протоколу. Участники должны были обрабатывать конкретные пораженные участки кожи 0,03- или 0,06-процентным гелем резиквимод, модулирующим иммунный ответ. После 16 недель экспериментального лечения ученые обнаружили, что использование резиквимода привело к значительному улучшению у 75% пациентов, у 30% наблюдаемых опухоль в месте нанесения препарата полностью исчезла. Важно, что 92% участников заметили улучшения как минимум на 50% пораженных участков, на которые резиквимод не наносился.

Авторы исследования полагают, что ответ организма на лечение иммуномодулирующим гелем гораздо лучше, чем на большинство мощных топических стероидов и местную химиотерапию. Резиквимод хорошо переносится, а его влияние на иммунную систему способствует разрешению даже не обработанных поражений.

Препарат может стать эффективным средством для лечения ранних стадий ТКЛК. Ученые также считают, что его можно будет использовать в сочетании с другими методами терапии для положительного эффекта на более поздних стадиях заболевания. Для окончательного подтверждения безопасности и эффективности препарата необходимы дальнейшие исследования.

www.medicalnewstoday.com

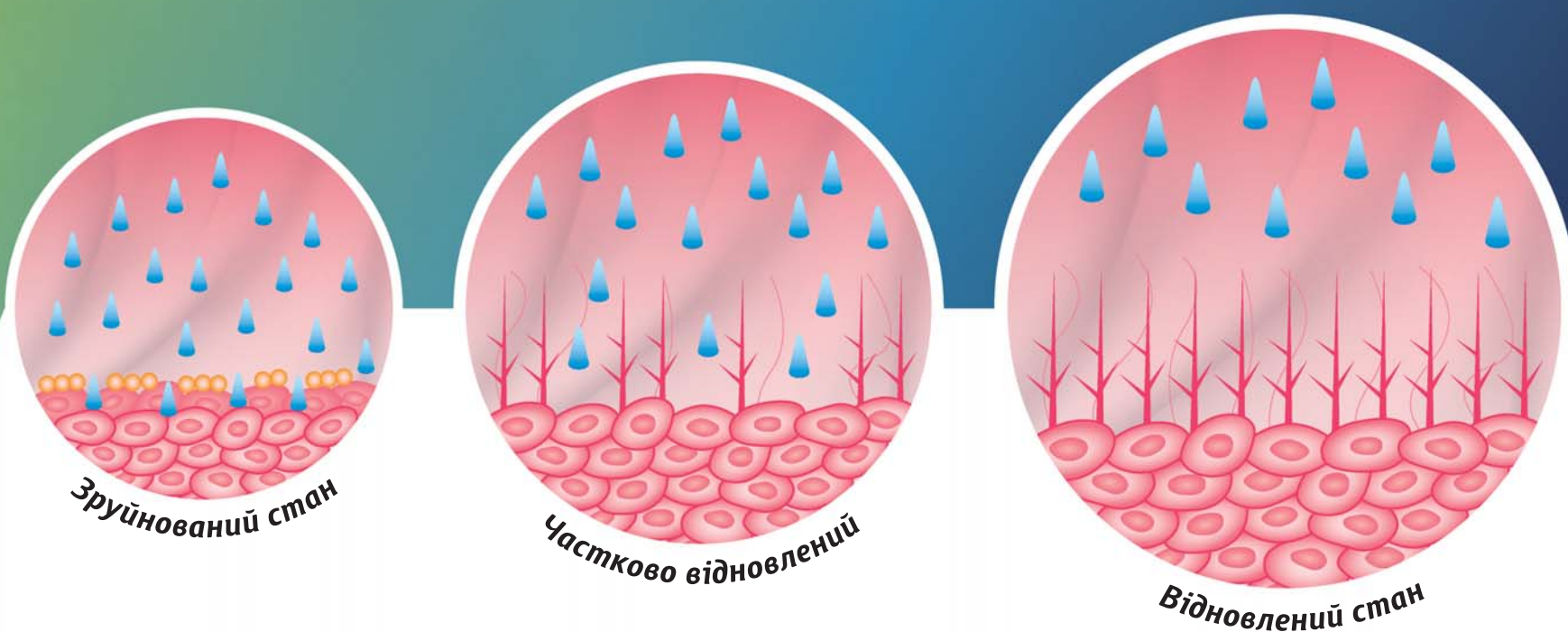
Подготовили **Ольга Татаренко и Дарья Коваленко**

INSTYLAN

ІНСТІЛАН

розчин стерильний на основі гіалуронової
кислоти для інтравезикального введення

Природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура



- ▼ відновлює та захищає пошкоджений глікозаміноглікановий шар слизової оболонки сечового міхура;
- ▼ прискорює регенерацію пошкодженого уротелію;
- ▼ знижує подразнення сечового міхура та сприяє ліквідації болювого синдрому;
- ▼ сприяє нормалізації сечовипускання.



Скорочена інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення INSTYLAN (Інстілан) – розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення. Склад: Гіалуронат натрію – 80 мг, Фосфатний буфер pH 7,3 – до 50 мл. Показання до застосування. Розчин призначено для тимчасового захисту та відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних маніпуляціях (уретро-цистоскопія, променева терапія та інше). Хронічний/рецидивуючий цистит, променевий цистит, інтерстеціальний цистит, гіперактивний сечовий міхур, затримка сечі або утворення пухлин, що викликані циститом. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонента. Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми. Діти. Спосіб застосування та дози. INSTYLAN призначений для інстиляції в сечовий міхур, яку повинен виконувати лікар, що має спеціальну підготовку, у спеціально обладнаному приміщенні, з дотриманням всіх правил асептики. INSTYLAN вводиться внутрішньоміхурово, 1 раз на тиждень. Курс складає від 4-х до 12-ти інстиляцій. Перед застосуванням температура пакету повинна бути не менше 20°C. Перед введенням INSTYLAN слід спорожнити сечовий міхур. INSTYLAN вводиться в порожнину сечового міхура за допомогою урологічного катетера на строк від 30-ти хвилин до 2-х годин. PC МОЗ УКРАЇНИ № 13660/2014 від 16.10.2014

Х. Пэйн, Э. Адамсон, Э. Бал и др., Великобритания

Химически- и радиационно-индуцированный геморрагический цистит: современные подходы к лечению

Геморрагический цистит (ГЦ) может быть острым или хроническим и вызываться химиотерапевтическими препаратами, лучевой терапией (ЛТ) или воздействием различных химических агентов (красителей, инсектицидов и др.). Кроме того, ГЦ может наблюдаться при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или, реже, солидных органов. Первым этапом развития ГЦ, предположительно, является дефект гликозаминогликанового слоя, который покрывает уротелий и служит первичным барьером физиологической защиты. При нарушении целостности гликозаминогликановый слой утрачивает свою барьерную функцию, становится проницаемым, что замыкает порочный круг воспаления и гиперсенситизации.

В последние годы противоопухолевая терапия становится все более агрессивной, вследствие чего растет клиническая значимость химически- и ЛТ-индуцированного ГЦ. Однако проведено всего несколько эпидемиологических исследований и точная распространенность этого состояния неизвестна. Лечение ГЦ является проблематичным, особенно у пожилых пациентов, часто страдающих сопутствующими заболеваниями. В тяжелых случаях ГЦ значительно ухудшает состояние пациента, увеличивает длительность госпитализации и может стать причиной летального исхода. При тяжелом ГЦ могут требоваться более агрессивные методы лечения, такие как суправезикальное отведение мочи, селективная эмболизация артерий мочевого пузыря и цистэктомия. Задачей данной работы было проанализировать факторы риска развития химически и ЛТ-индуцированного ГЦ, а также актуальную доказательную базу в отношении различных подходов к профилактике и лечению этого заболевания.

Методы

По базе данных PubMed был проведен поиск исследований и клинических случаев, опубликованных на английском языке в 1980–2012 гг. и посвященных лечению химически- и ЛТ-индуцированного ГЦ. Поиск осуществляли по таким ключевым словам: «геморрагический цистит», «химический цистит», «лучевой цистит» в комбинации с «факторы риска», «химиотерапевтические препараты», «гиалуроновая кислота», «гиалуронат натрия», «гипербарический кислород», «месна», «ирригация мочевого пузыря», «пентосан полисульфат», «эстроген», «рекомбинантный фактор VII», «формалин» и «простатогландин». Результаты поиска дополнили обзором списков литературы ключевых статей, включением релевантных абстрактов, представленных на крупных конгрессах, а также мнениями экспертов.

Эпидемиология и факторы риска

Геморрагический цистит имеет спектр проявлений от микро- до макрогематурии со сгустками крови и в зависимости от интенсивности болевого синдрома и степени гематурии может классифицироваться как легкий, среднетяжелый и тяжелый. Во многих клинических исследованиях использовалась классификация, предложенная Droller и соавт. (табл. 1). Большинство исследований фокусировались на тяжелом (III–IV степени) ГЦ, тем не менее ГЦ I степени также может ассоциироваться с выраженными симптомами, такими как учащенное мочеиспускание, urgentные позывы к мочеиспусканию и боль в малом тазу, часто локализующаяся в области мочевого пузыря или уретры.

Таблица 1. Степени тяжести ГЦ по Droller и соавт. (1982)	
Степень	Симптомы
I	Микрогематурия
II	Макрогематурия
III	Макрогематурия с небольшими сгустками крови
IV	Макрогематурия со сгустками крови, вызывающими обструкцию мочевых путей, которая требует эвакуации сгустка инструментальными методами

Таблица 2. Распространенные причины химически- и ЛТ-индуцированного ГЦ	
Системная химиотерапия	Бусульфан, циклофосфамид, идарубин, ифосфамид, паклитаксел/карбоплатин
Интравезикальная химиотерапия	Доксорубин, эпирубин, митомицин С
Другие терапевтические агенты и токсины	БЦЖ, генцианвиолет, кетамина гидрохлорид, тиапрофеновая кислота, топические агенты
ЛТ	Различные виды ЛТ, включая брахитерапию

Химически-индуцированный ГЦ

ГЦ может вызываться широким спектром химиопрепаратов (табл. 2), однако наибольшее значение имеют производные оксазафосфорина — циклофосфамид и ифосфамид. Циклофосфамид применяется в лечении В-клеточных злокачественных новообразований и некоторых солидных опухолей, перед трансплантацией костного мозга и при некоторых иммуновоспалительных состояниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка). Причиной повреждения мочевого пузыря является акролеин — мочевой метаболит циклофосфамида и ифосфамида. ГЦ может развиваться через несколько недель и даже месяцев после окончания лечения у 20–25% пациентов, получавших циклофосфамид в высоких дозах. Ифосфамид ассоциируется с большей частотой развития ГЦ, что, вероятно, связано с использованием более высоких доз (и, соответственно, большей концентрацией акролеина в моче), а также дополнительной экскрецией хлорацетальдегида.

Ранний ГЦ, развивающийся в пределах 48–72 ч, может быть проявлением токсических эффектов препаратов, применяющихся в кондиционирующих схемах химиолучевой терапии при ТГСК (циклофосфамид, бусульфан).

Частота ГЦ, индуцированного химиотерапией, в различных исследованиях варьировала от <10% до 35%. В ретроспективном одноцентровом исследовании, включившем 834 пациента, перенесших ТГСК, ГЦ II–V и III–V степени наблюдался у 13,1 и 3,2% пациентов соответственно. ГЦ развивался в среднем через 35 дней (диапазон 0–166) после трансплантации и сохранялся в среднем 23 (2–270) дня. Анализ клинических данных показал, что различные кондиционирующие режимы и тип злокачественного новообразования могут влиять на вероятность развития ГЦ. В метаанализе 18 сравнительных исследований (в целом 3172 пациента) схема бусульфана/циклофосфамида ассоциировалась с более высокой частотой ГЦ по сравнению со схемой, подразумевавшей облучение всего тела и введение циклофосфамида. Интересно, что профилактическое назначение 2-меркаптоэтансульфоната натрия (месны) и ирригация мочевого пузыря повышали риск развития раннего ГЦ после ТГСК в 5,5 (p=0,01) и 9,5 (p<0,001) раз соответственно.

Утрату гликозаминогликанового уротелиального слоя могут вызвать и множество других противоопухолевых препаратов. Бацилла Кальметта-Герена (BCG, БЦЖ) в настоящее время считается наиболее эффективной внутрипузырной терапией при поверхностной переходноклеточной карциноме и также используется для снижения риска рецидива и прогрессирования после хирургического удаления более крупных опухолей. Цистит после БЦЖ-терапии развивается примерно у 80% пациентов, гематурия — у 20%, симптомы со стороны нижних мочевых путей на фоне поддерживающего лечения — у 71% больных. Эти осложнения часто становятся причиной низкого compliance и раннего прекращения терапии.

Случаи ГЦ также регистрировались при использовании препаратов других групп, различных промышленных токсинов, пестицидов и др.

ЛТ-индуцированный ГЦ

Облучение области малого таза может становиться причиной острых и хронических повреждений мочевого пузыря и вызывать ГЦ (в 5–10% случаев). После окончания ЛТ до развития ГЦ может проходить от 2 мес до 15 лет. Клинические проявления позднего ЛТ-индуцированного ГЦ включают учащенное мочеиспускание, urgentные позывы, дизурию, гематурию, снижение эффективного объема и перфорацию мочевого пузыря. В тяжелых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство (например, отведение мочи с цистэктомией или без нее). Патогенез ГЦ после ЛТ обусловлен прогрессирующей облитерацией малых кровеносных сосудов стенки мочевого пузыря с последующими гипоксией и повреждением тканей.

Профилактика и лечение ГЦ

Гипергидратация и ирригация мочевого пузыря

Гипергидратация и ирригация мочевого пузыря, применявшиеся с целью профилактики ятрогенного ГЦ, ассоциировались с неоднозначными результатами.

В исследовании Turkeri и соавт. (1995) непрерывная ирригация мочевого пузыря (НИМП) значительно снижала частоту ГЦ у пациентов, получавших бусульфан и циклофосфамид в качестве подготовки к пересадке костного мозга (23% vs 53% без ирригации; p<0,004). Авторы подчеркивают, что до начала НИМП необходимо эвакуировать все сгустки крови из мочевого пузыря. Схожие результаты были получены в нерандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, подвергающихся ТГСК (частота ГЦ 32% в группе ирригации по сравнению с 50% в контрольной группе; p=0,11). НИМП также уменьшала среднюю продолжительность ГЦ (10 vs 18 дней; p=0,02) и длительность госпитализации (30,2 vs 39,6 дня; p<0,001) (Hadjibabaie et al., 2008). В исследовании Trotman и соавт. (1999) общая частота ГЦ у пациентов, получавших профилактическую схему гипергидратации и форсированного диуреза при ТГСК, составила 18,2%. ГЦ III–IV степени наблюдался у 3,4% больных. В рандомизированном исследовании Atkinson и соавт. (1991) было продемонстрировано, что у пациентов, подвергавшихся аллогенной трансплантации костного мозга в рамках лечения злокачественного новообразования, ирригация мочевого пузыря не снижает риск развития ГЦ.

Месна

Месна была специально разработана для профилактики химически-индуцированного ГЦ. Механизм действия препарата состоит в связывании акролеина в моче. Месна широко изучалась в ведении циклофосфамида- и ифосфамида-индуцированного ГЦ с переменными результатами. Не установлена целесообразность добавления месны к гипергидратации у пациентов, получающих циклофосфамид при пересадке костного мозга. Shepherd и соавт. (1991) пришли к выводу, что оба подхода (гипергидратация и назначение месны) характеризуются сопоставимой эффективностью в предотвращении циклофосфамид-индуцированного ГЦ. В этом исследовании ГЦ развивался у 33% пациентов, получавших профилактику месной. Аналогичные результаты были получены в проспективном рандомизированном исследовании месны и НИМП (Vose et al., 1993). Общая частота гематурии любой степени была значительно выше в группе НИМП по сравнению с группой месны (76 vs 53%; p=0,007), однако по частоте гематурии III–IV степени группы статистически не различались (около 18%). В исследовании Murphy и соавт. (1994) добавление месны к гипергидратации не обеспечило клинической пользы в отношении профилактики циклофосфамид-индуцированного ГЦ. По мнению других авторов, месна не полностью предотвращает повреждение мочевого пузыря и сама может оказывать токсическое воздействие на слизистую оболочку органа.

Интравезикальная терапия

Хондроитинсульфат. Основываясь на данных, полученных в экспериментах на животных, Hazewinkel и соавт. (2011) предположили, что профилактическая инстилляция хондроитинсульфата у пациентов, получающих ЛТ по поводу гинекологических злокачественных новообразований, может снизить риск появления симптомов лучевого цистита. В ходе исследования эффективность хондроитинсульфата изучали у 20 женщин; 10 пациенток получали еженедельные инстилляции и 10 составили контрольную группу. Переносимость инстилляций и боль в области мочевого пузыря оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). У пациенток, получавших хондроитинсульфат, уменьшалась выраженность симптомов, при этом лечение хорошо переносилось. Кроме того, инстилляции снижали частоту симптомов гиперактивного мочевого пузыря во время проведения ЛТ. Эти наблюдения согласуются с результатами международного многоцентрового проспективного клинического исследования у пациентов с хроническими формами цистита, обусловленного дефектом гликозаминогликанового слоя, включая ЛТ-индуцированный цистит (Nordling et al., 2008). В целом для лучшего понимания роли хондроитинсульфата в профилактике лучевого цистита необходимы более крупные рандомизированные контролируемые исследования.

Продолжение на стр. 36.

Химически- и радиационно-индуцированный геморрагический цистит: современные подходы к лечению

Продолжение. Начало на стр. 35.

Гиалуронат натрия. Производное гиалуроновой кислоты гиалуронат натрия разрабатывался как агент, временно восполняющий нарушенный гликозаминогликановый слой. Препарат успешно используется в лечении рефрактерного интерстициального цистита, профилактике и лечении химически- и ЛТ-индуцированного цистита. Данные ретроспективного исследования Dalgado и соавт. (2003) показали, что у пациенток, получающих ЛТ по поводу гинекологических опухолей, еженедельные инстилляции гиалуроната натрия значительно уменьшают ЛТ-индуцированную токсичность. В 5-летнем исследовании Samper Ots и соавт. (2009) установили, что интравезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты перед каждым сеансом брахитерапии значительно снижают частоту ЛТ-индуцированного цистита у пациенток с раком шейки и тела матки после второго (20,8 vs 40,4%) и четвертого сеанса (10,9 vs 31,9%, в обоих случаях $p < 0,05$). За весь период исследования относительное количество пациенток с мочепузырной токсичностью ≥ 2 степени было значительно ниже в группе гиалуроната натрия (2,08 vs 12,8%; $p < 0,05$).

В проспективном исследовании Sommariva и соавт. (2010) также была продемонстрирована эффективность инстилляций гиалуроната натрия при химически- и ЛТ-индуцированном цистите. Пациентам ($n=69$) с симптомами цистита, связанными с ЛТ по поводу рака предстательной железы, внутривезикальным лечением БЦЖ или митомином С, назначали интравезикальные инстилляции гиалуроната натрия или кортизона. У 67 (97%) больных наблюдалось полное разрешение дизурии и боли, которые оценивались по ВАШ. При этом пациенты с химически-индуцированным циститом отвечали на лечение несколько лучше, чем больные с лучевым циститом.

Shao и соавт. (2012) установили, что интравезикальные инстилляции гиалуроната натрия так же эффективны, как и гипербарический кислород (ГБК), в лечении ЛТ-индуцированного цистита. В этом рандомизированном исследовании, включившем 36 пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза, группы терапии не различались по частоте улучшения (полный или частичный ответ) через 6, 12 и 18 мес после лечения. Снижение частоты цистита через 6 мес по сравнению с исходной было статистически значимым в обеих группах, однако через 12 мес достоверность эффекта сохранялась только в группе гиалуроната натрия. Используемая стратегия интравезикальных инстилляций хорошо переносилась и обеспечила значительное снижение частоты кровотечений мочевого пузыря, тазовой боли и частоты мочеиспусканий на протяжении ≥ 12 мес после завершения лечения.

Простагландины. В ряде небольших исследований были получены указания на потенциальную эффективность простагландинов (PGE1 и PGF2 α) в профилактике и лечении циклофосфамид- и ЛТ-индуцированного ГЦ (Ippoliti et al., 1995; Levine, Jarrard, 1993; Demir et al., 2011). Точный механизм защитного действия не установлен; предполагается роль таких эффектов, как сокращение гладких мышц сосудов в слизистой и подслизистой оболочках мочевого пузыря, стабилизация клеточных мембран и индукция гемостаза с агрегацией тромбоцитов. Основным побочным эффектом простагландинов является спазм мочевого пузыря.

Формалин. Интравезикальные инстилляции формалина оценивались в лечении ГЦ, связанного с ЛТ или терапией циклофосфамидом. В ретроспективном анализе 35 пациентов с ЛТ-индуцированным ГЦ формалинотерапия обеспечила полный ответ у 89% больных (Dewan et al., 1993). Однако эффективность формалина является дозозависимой, и его применение ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами (анурия, фистулы мочевого пузыря), рецидивными кровотечениями и потенциально фатальной токсичностью.

Системная терапия

ГБК-терапия вызывает капиллярный ангиогенез и способствует заживлению поврежденной ткани. Метод широко изучался в ведении взрослых пациентов с ЛТ- и циклофосфамид-индуцированным ГЦ. В исследованиях Nakada и соавт. (2012) и Oliai и соавт. (2012) сообщались положительные результаты у пациентов, получавших ГБК-терапию при ЛТ-индуцированном ГЦ. Однако в других работах ГБК-терапия ассоциировалась с достоверно более низкой частотой разрешения постлучевого ГЦ по сравнению с пациентами, которые не получали ГБК (Mohamad Al-Ali et al., 2010).

Davis и соавт. (2011) проанализировали истории болезни шести пациентов, у которых ГБК-терапия использовалась в ведении циклофосфамид-индуцированного ГЦ, осложнившегося жизнеугрожающим кровотечением. У всех больных после 14–40 сеансов кровотечения прекратилось без последующих осложнений. Ajith Kumar и соавт. (2011) наблюдали двух пациентов с лекарственно-индуцированным ГЦ; в обоих случаях ГБК-терапия обеспечила полную остановку кровотечения и не ассоциировалась с побочными эффектами. В литературе также есть описания успешного применения ГБК при рефрактерном ГЦ у пациентов с системной красной волчанкой и гранулематозом Вегенера.

Эстрогены. В ряде небольших серий наблюдений и отдельных клинических случаях сообщалось об успешном применении эстрогенов при ГЦ, связанном с ЛТ или циклофосфамидом. Neath и соавт. (2006) указывают, что у 8 из 10 детей и подростков, получавших сначала внутривенную, а затем пероральную терапию эстрогенами, наблюдалось значительное уменьшение симптомов цистита. В исследовании Ordemann и соавт. (2000) после перорального приема эстрогенов гематурия разрешилась у 2 из 4 пациентов с легким ГЦ и у 4 из 5 больных с тяжелым ГЦ. Во всех вышеуказанных случаях эстрогенотерапия хорошо переносилась. Однако следует помнить, что продолжительное лечение эстрогенами может повышать риск развития злокачественных новообразований.

Пентосан полисульфат натрия — полусинтетический гликозаминогликан, структурно схожий с гепарином и обладающий антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами. Препарат изучался в небольших исследованиях у пациентов с ГЦ, развившимся после ЛТ или терапии циклофосфамидом. Безопасность и эффективность пентосан полисульфата не доказаны; тем не менее в ретроспективном обзоре серии случаев (Duthie et al., 2012) было отмечено, что у детей с ГЦ после химиотерапии/ТГСК ранее выявление, отказ от катетеризации уретры и применение пентосан полисульфата натрия ассоциировались с уменьшением потребности в гемотрансфузии и снижением смертности от ГЦ.

Описаны серии случаев и отдельные наблюдения, указывающие на потенциальную роль **рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa)** в лечении циклофосфамид- и ЛТ-индуцированного ГЦ. Ashrani и соавт. (2006) приводят результаты исследования высокодозового фактора FVIIa у взрослых пациентов с тяжелым рефрактерным ГЦ, ранее получавших циклофосфамид или ифосфамид. Ответ получен у 6 из 7 больных: в 4 случаях полный и в 2 — частичный. Серьезные побочные реакции не регистрировались, однако ответ на лечение имел временный характер. В многоцентровом рандомизированном исследовании Pihusch и соавт. (2005) применение rFVIIa после ТГСК не приносило пользы в отношении геморрагических осложнений, включая ГЦ; тем не менее post hoc анализ показал улучшение контроля кровотечения при повышении дозы.

Аминокaproновая кислота продемонстрировала эффективность в одном небольшом исследовании у 37 пациентов с рефрактерным кровотечением из мочевого пузыря, в большинстве случаев связанным с ЛТ- или циклофосфамид-индуцированным ГЦ. Побочные эффекты отсутствовали (1992).

Другие терапевтические подходы

В некоторых клинических центрах пациентам с химически- и ЛТ-индуцированным циститом рекомендуют употреблять клюквенный сок. Систематический обзор и метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований показали, что продукты, содержащие клюквенный сок, обладают защитным эффектом в отношении инфекций мочевого тракта (Wang et al., 2012). Этот эффект предположительно обеспечивается содержащимися в клюкве проантоцианидинами, которые препятствуют адгезии бактерий с уротелиоцитами. В исследовании Bonetta и соавт. (2012) также было установлено, что экстракт клюквы может предотвращать симптомы со стороны нижних мочевых путей у больных раком предстательной железы с острым повреждением мочевого пузыря, ассоциированным с высокодозовой ЛТ. По мнению авторов, благодаря мощным антиоксидантным свойствам клюквы может предотвращать актиническое повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря, уменьшать воспалительный процесс и его клинические проявления.

За последние 15 лет предлагалось множество других подходов для профилактики и лечения ГЦ; в их числе — инъекции ботулинического токсина А у пациентов с рефрактерным ЛТ- и БЦЖ-индуцированным циститом

(Chuang et al., 2008), интравезикальная терапия рекомбинантным человеческим гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (Vela-Ojeda et al., 1999), лазеротерапия неодимовым YAG-лазером (Gweon, Shanberg, 1997; Ravi, 1994), внутривенное введение тетра-хлордеаоксида (WF10) (Veerasarn et al., 2006). Однако все эти методы находятся на ранних стадиях клинических исследований.

Хирургическое лечение

Если с помощью консервативной терапии не удастся контролировать ГЦ, может потребоваться хирургическое лечение. При ГЦ используются различные техники и вмешательства, в том числе кожная уретеростомия, цистоскопия с диатермией, эмболизация артерий мочевого пузыря, суправезикальное отведение мочи с радикальной цистэктомией или без нее. Во многих случаях эти методы обеспечивали успешное разрешение цистита, однако они ассоциируются с тяжелыми осложнениями и высокой летальностью, а также перманентными изменениями анатомии и функции мочеполовой системы.

Обсуждение

Геморрагический цистит остается значимым осложнением высокодозовой ЛТ и химиотерапии, особенно при сочетании с ТГСК. Частота развития ГЦ, по данным разных источников, существенно варьирует, что обусловлено отсутствием единых критериев диагностики. Несмотря на то что ГЦ является потенциально тяжелым осложнением, связанным с увеличением продолжительности госпитализации и экономическими потерями, до сих пор отсутствует международный и национальный консенсус по оптимальной стратегии лечения.

Проведенный обзор литературы свидетельствует об ограниченности имеющейся доказательной базы различных методов, которые применяются для профилактики и/или лечения ГЦ. Большинство опубликованных исследований являются неконтролируемыми и нерандомизированными, представляют собой небольшие серии случаев или отдельные клинические примеры. Наиболее качественные доказательства получены для двух подходов к профилактике и лечению ГЦ: ГБО-терапии и интравезикальных инстилляций гиалуроната натрия.

Примечательно, что стандартные меры профилактики, такие как ирригации мочевого пузыря и применение месны, показали неоднозначные результаты. В ряде исследований месна и ирригации демонстрировали защитный эффект в отношении ГЦ, однако Tsuboi и соавт. (2003) неожиданно установили, что оба эти метода повышают частоту развития ГЦ после ТГСК, в особенности если месна назначалась с бусульфамом.

ГБК-терапия показала эффективность и безопасность в лечении пациентов, для которых другие методы были безуспешными. Тем не менее широкому внедрению ГБК препятствуют непрактичность длительного применения и отсутствие необходимого оборудования в большинстве клиник.

В последние годы на первый план в ведении пациентов с ГЦ выходит терапия, направленная на восстановление дефектного гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря. Интравезикальные инстилляции гиалуроната натрия успешно используются в профилактике и лечении химически- и ЛТ-индуцированного ГЦ. В исследованиях было продемонстрировано, что гиалуронат натрия значительно уменьшает кровотечение, боль и дизурию и при этом хорошо переносится (Sommariva et al., 2010; Delgado et al., 2003; Samper Ots et al., 2009; Diamantopoulos et al., 2004). В лечении ЛТ-индуцированного ГЦ инстилляции гиалуроната натрия по крайней мере так же эффективны, как и ГБК (Shao et al., 2012). Высокая эффективность и практическое отсутствие побочных эффектов позволяют рассматривать гиалуронат натрия в виде интравезикальных инстилляций методом выбора для профилактики и лечения ГЦ, обусловленного ЛТ или химиотерапией, в особенности у пациентов с уже катетеризированным мочевым пузырем.

В отношении других лечебных и превентивных подходов, применявшихся в ведении ГЦ, таких как интравезикальные простагландины, эстрогенотерапия, пентосан полисульфат натрия и др., сделать однозначный вывод не представляется возможным в связи с низким качеством доказательств.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



Вниманию
специалистов

Аймедов К.В. Паліативна та хоспісна допомога: монографія / К.В. Аймедов, О.В. Друзь, О.В. Кривоногова. – Одеса: Астропринт, 2015. – 108 с.

Актуальність проблеми паліативної та хоспісної допомоги населенню суттєво зросла у зв'язку із глибокими демографічними та соціальними змінами, які є характерними для більшості постіндустріальних країн світу, в тому числі і для України, та характеризуються постійним зростанням кількості людей, які вмирають від хронічних важких невиліковних хвороб.

Наукова робота присвячена вивченню проблем надання паліативної медичної, медико-психологічної та соціальної допомоги інкурабельним онкологічним хворим. Автори пропонують організувати паліативно-хоспісну допомогу в Україні на засадах мультидисциплінарного підходу. Дана модель містить всі аспекти і особливості надання допомоги невиліковним пацієнтам, враховуючи аспекти проблемних взаємин лікувально-профілактичних закладів та суспільства.

Монографія представляє інтерес для широкого кола читачів, особливо для лікарів-психіатрів, психологів, наркологів, сімейних лікарів, соціальних працівників та студентів вищих медичних навчальних закладів.



Дашук А.М. Летальные болезни человека: монография / А.М. Дашук, О.М. Карабан, В.П. Корж. – Харьков: «С.А.М.», 2015. – 194 с.

Монография состоит из разделов: папилломавирусная инфекция, лимфомы кожи, пузырьные дерматозы, а также инфекционные заболевания с поражением кожи, являющиеся в ряде случаев смертельными. По каждой нозологической единицы выделены современные сведения по этиологии, патогенезу, патологической гистологии, клинике, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике летальных болезней человека.

Монография рекомендована практическим врачам и студентам медицинских вузов.



Застосування інгібіторів системи гемостазу з метою підвищення безпосередніх та віддалених результатів радикального лікування хворих на рак шлунка та ободової кишки: методичні рекомендації / МОЗ України, Національна мед. академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Укр. центр наук. мед. інформації та патентно-ліценз. роботи МОЗ України; уклад.: проф. С.Д. Мясоедов [та ін.]. – Київ, 2015. – 26 с.

Тромбоемболічні явища є звичною подією у хворих на рак, основним у розвитку цих проявів залишається особливість стану гомеостазу організму. Встановлено, що розвиток солідних форм злоякісних пухлин супроводжується активацією системи згортання крові, стан якої тісно пов'язаний із процесом метастазування на ангіогенезу. Інновація запропонованого авторами методу полягає у розробці нових схем лікування хворих, радикально оперованих з приводу раку шлунка та раку ободової кишки.

Підставою для підготовки методичних рекомендацій стало отримання позитивних даних у експериментальних тварин щодо зменшення рівня метастатичного процесу при застосуванні інгібіторів системи гемостазу після видалення первинної пухлини. По-друге, у хворих на рак шлунка та рак ободової кишки за умови включення у схему лікування препаратів, дія яких спрямована на гальмування системи первинного та вторинного гемостазу, спостерігалось покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування за рахунок подовження безрецидивного перебігу захворювання, зменшення агресивності метастатичної хвороби та запобігання виникненню фатальних тромбоемболічних ускладнень.



Методичні рекомендації призначені для лікарів-хірургів, онкологів, онкохірургів та лікарів-інтернів.

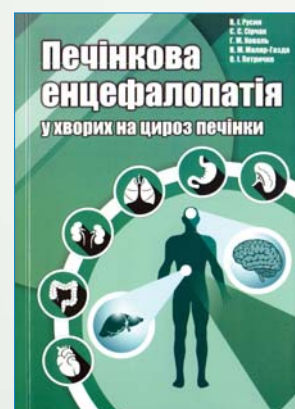


Лекарственная токсикология: учебник-справочник / под ред. С.М. Дроговоз, В.Д. Лукьянчука, Б.С. Шеймана. – Харьков: Титул, 2015. – 592 с.

Авторы обобщили и систематизировали современные знания по токсикологии лекарств. Книга состоит из двух частей: общая токсикология и частная токсикология. В результате анализа и систематизации современных данных о токсикологии лекарств представлены в логической последовательности и удобной для восприятия специалистами форме. Информация по каждой фармакологической группе лекарств включает следующие разделы: номенклатура и классификация современных и широко применяемых лекарств, диапазон доз, патогенез лекарственных интоксикаций, токсикодинамика, токсикокинетика лекарств и комплекс профилактических и лечебных мероприятий при отравлениях лекарствами.

Отдельная глава посвящена антибластным средствам, которые широко используются в онкологической практике, дополняя хирургическое лечение и лучевую терапию, а при некоторых опухолевых заболеваниях являются единственным методом лечения.

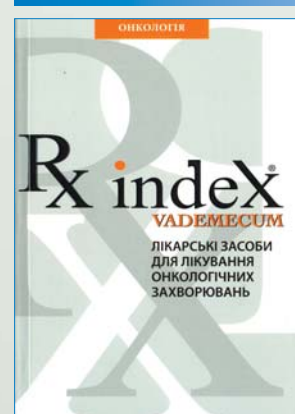
Книга предназначена для широкого круга специалистов: практических врачей, провизоров, лиц, занятых разработкой и производством лекарственных препаратов, а также студентов, интернов, магистрантов, клинических ординаторов, интересующихся вопросами токсикологии.



Печінкова енцефалопатія у хворих на цироз печінки: монографія / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Г.М. Коваль [та ін.]; Ужгород: нац. ун-т. – Харків: Золоті сторінки, 2015. – 168 с.

Видання присвячене актуальній проблемі сучасної медицини – вивченню печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки. Авторами висвітлені основні патогенетичні механізми виникнення печінкової енцефалопатії, наведені сучасні діагностичні критерії та лікувальні підходи при даній патології. Доведені нові патогенетичні механізми формування печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки, із урахуванням вираженості ендотеліальної дисфункції та змін екстракраніальних судин. На основі власних досліджень розроблено рекомендації з лікування даної категорії пацієнтів.

Рекомендоване для хірургів, анестезіологів, гастроентерологів, сімейних лікарів, студентів та лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів.



RX index vademecum. Лікарські засоби для лікування онкологічних захворювань / за ред. проф. В.А. Шляховенка, О.В. Пономарьовой. – Київ: Фармацевт Практик, 2015. – 1296 с.

Запропонований довідник містить сучасну інформацію про лікарські засоби та їх раціональне використання. В умовах значного обсягу інформації необхідно забезпечити негайне отримання медичними працівниками достовірних даних для

Бібліотека онколога

правильного призначення та застосування препаратів. Тексти схвалених і зареєстрованих інструкцій для медичного застосування лікарських засобів у відкритому доступі можливо отримати лише на сайті Державного експертного центру або МОЗ України. У повсякденній роботі лікарів-практиків часто зустрічаються суперечливі інформації про генеричні лікарські засоби та їхні оригінальні попередники, що ускладнює призначення препаратів.

Цінність довідника полягає у тому, що він містить найбільш повну і точну інформацію. Лікарські засоби систематизовано за міжнародними непатентованими назвами (МНН) та за розділами анатомо-терапевтичної класифікації (АТХ – Anatomical Therapeutic Chemical). Додатково іноді використовували дані зі скорочених характеристик препарату (SPC), опублікованих на офіційних сайтах фармацевтичних компаній. За основу взято інструкцію про лікарський засіб, зареєстрований в Україні.

Довідник буде корисним у повсякденній роботі лікарям-хіміотерапевтам, онкологам, провізорам, фармацевтам, науковим співробітникам, студентам медичних та фармацевтичних вузів.



Саркоидоз органів дихання / В.К. Гавришук, Г.Л. Гуменюк, Е.А. Меренкова [и др.]; под ред. проф. В.К. Гавришюка. – Київ, 2015. – 192 с.

В книзі изложены сведения о заболеваемости, возможных причинах, патогенезе и клинических проявлениях саркоидоза органов дыхания. Современные принципы диагностики и лечения представлены в виде алгоритмов. Особое внимание уделено вопросам лучевой диагностики и дифференциальной диагностики с лимфаденопатиями и легочными диссеминациями другого происхождения. Дано обоснование показаний к применению инвазивных методов исследования с целью верификации диагноза. Изложены показания и режимы терапии глюкокортикостероидами, иммуносупрессантами и другими препаратами первой и второй линии.

В качестве приложения представлен оригинальный текст Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Саркоидоз», разработанного с участием авторов книги.

Книга предназначена для пульмонологов, фтизиатров, терапевтов, семейных врачей и рентгенологов.



Сумцов Г.А. Первичный рак маточных труб: монография / Г.А. Сумцов, Д.Г. Сумцов. – Сумы: Сумский гос. ун-т, 2015. – 229 с.: табл., ил.

Во время исследований, проводимых в последние десятилетия, были получены данные о связи серозного рака маточных труб, яичников, брюшины и молочной железы на фоне генной мутации, где дистальные отделы маточных труб играют роль органов серозного канцерогенеза. Доказано, что

серозный рак яичников и брюшины возникает из эпителиальной выстилки маточной трубы, то есть интраэпителиальный рак трубы является первопричиной этих опухолей. На фоне исследований началась эволюция взглядов в сторону оценки роли маточной трубы и ее опухолей как одной из первопричин онкологической заболеваемости женщин. После пересмотра хирургического этапа лечения и внедрения современных методов химиотерапии отдельными авторами получены обнадеживающие результаты лечения начальных стадий рака маточных труб. Этому также способствовали разработка и внедрение стандартной методики стадирования рака маточных труб по системе FIGO.

Проблема первичного рака маточных труб недостаточно освещена в отечественной литературе. В монографии представлен анализ данных мировой литературы и фактически 50-летних собственных исследований, касающихся особенностей патогенеза, анамнеза, клиники, диагностики и лечения первичного рака маточных труб, причин поздней диагностики и ошибок во время операций.

Монография предназначена для акушеров-гинекологов, онкогинекологов и специалистов по дополнительным методам диагностики.

TomoTherapy — технология, изменившая стандарты лучевой терапии рака

Последнее десятилетие связано с быстрым развитием современных методов противоопухолевой терапии. Вслед за изменениями стандартов хирургического и системного лечения резко возросли требования к лучевой терапии. Наряду с максимальной эффективностью обязательным условием современного радиационного лечения является его безопасность, а именно прецизионное облучение только опухолевой ткани, снижение дозовой нагрузки на расположенные рядом критические органы и уменьшение степени проявлений ранней и поздней токсичности. Наиболее совершенным технологическим воплощением современной лучевой терапии, отвечающей требованиям сегодняшней онкологической практики, является томотерапия (TomoTherapy).

История развития лучевой терапии рака

Первые попытки воздействовать на рост злокачественных опухолей с помощью X-лучей были совершены всего через несколько месяцев после их открытия Конрадом Рентгеном в декабре 1895 г. (рис. 1).



Рис. 1. Конрад Рентген

Эмиль Груббе уже в 1896 г. провел облучение молочной железы при неоперабельной карциноме (имя первой пациентки Rose Lee), а Виктор Деспень, врач из Лиона, через 5 месяцев после открытия X-лучей использовал катодную трубку Крукса (рис. 2) для облучения больной с огромной опухолью в желудке.

Как писали в то время в медицинских журналах, у онкологических больных «впервые появилась надежда там, где ее не было...».

Следует отметить, что Иван Павлович Пулюй (1845-1918) — украинский и австро-венгерский физик и электротехник, который известен также как организатор науки, общественный деятель и автор первого перевода Библии на украинский язык, — начал использовать катодные лучи за 15 лет до К. Рентгена. Первая его статья о происхождении катодных лучей и их фотографическом действии была подана в «Доклады Венской академии наук» еще 13 февраля 1896 г. Сегодня имя И.П. Пулюя носит Тернопольский технический университет, улицы в г. Киеве и г. Львове.

В том же 1896 г. Анри Беккерель открыл эффект самопроизвольной радиоактивности солей урана, за что в 1903 г.

он, а также Пьер и Мария Кюри были удостоены Нобелевской премии по физике «в знак признания их совместных исследований явлений радиации».

Это открытие имело огромный резонанс в обществе, а радиоактивный радий тут же начал использоваться в медицинских клиниках для борьбы с раком (рис. 3). Так, врач из Парижа Анри-Александр Данло в 1901 г. положил начало одному из направлений терапевтической радиологии, которое было названо брахитерапией (прежнее название — контактная лучевая терапия, или кюри-терапия).

Этот метод лечения заключался во введении зерен с источниками излучения внутрь пораженного органа. Брахитерапию применяли для лечения рака кожи, предстательной железы, молочной железы, пищевода, влагалища, тела и шейки матки, бронхов, желчных протоков, языка.



Рис. 3. Лечение рака кожи радием (институт Кюри, 1922)

К сожалению, повальное увлечение солями радиоактивного радия и вера в его исцеляющие силы привели к тому, что в больницах начали предлагать новые анекдотичные методы терапии, которые имели самые серьезные негативные последствия для больных: ингаляции радием, применение радиевых мазей и внутривенных инъекций растворами, содержащими соли радиоактивного радия, употребление радиевой воды и даже шоколада с радием (рис. 4).



Рис. 4. Вдыхание паров радиоактивного радия с «лечебной» целью

О том, что помимо лечебного эффекта радий чаще всего приводит к образованию многочисленных злокачественных опухолей, стало известно только в начале 1930-х гг. Шоком для общества стала смерть Эбена Макберни Байерса (1880-1932), богатого американского промышленника и спортсмена, скончавшегося от многочисленных метастазов радиационно-индуцированного рака вследствие употребления популярного патентованного лекарства, приготовленного из радия и растворенного в воде.

В память о жертвах применения X-лучей в госпитале St. Georg в Гамбурге (Германия) был открыт мемориал, на котором в 1936 г. было выгравировано 169, а в 1959 г. — уже 359 имен людей, смерть которых напрямую была связана с «лечебным» использованием радия.

Тем не менее параллельно с непроверенными и опасными методами лечения активно развивалось другое направление лучевой терапии, происходило совершенствование новых технологий. Первую половину XX века можно назвать «эпохой киловольтов», поскольку для наружного облучения опухолей использовали катодные трубки X-лучей — технологию, которую разработал Уильям Кулидж.

С 1946 г. началась «эпоха мегавольтов». Ей предшествовало открытие Ирэн и Фредериком Жолио-Кюри в 1934 г. явления искусственной радиоактивности. Первая радиологическая революция связана с именами Гарольда Е. Джонсона и Джона Куннингама, которые в 1951 г. создали «бомбу для рака» на основе нового источника гамма-лучей — радиоактивного кобальта-60. Технология позволяла достигать энергии пучка фотонов в 1,2 МэВ и доставлять дозу облучения 45-60 Гр к глубоко расположенным опухолям. Впервые кобальт-60 для терапии рака был использован в г. Саскатун (Саскачеван, Канада). В западных клиниках в виде коммерческой технологии этот метод использовали на протяжении 20-30 лет.

Вторая радиологическая революция XX века связана с разработкой линейного ускорителя. Идея его создания принадлежит

Эрнесту Томасу Уолтону (1929 г.). В Западном полушарии «отцом» линейного ускорителя принято считать Эдварда Леонарда Гинзтона, который был соучредителем компании Varian (1948) и сооснователем Силиконовой долины.

В линейном ускорителе благодаря микроволновой технологии питания мощность рентгеновских лучей возрастает от 6 до 20 МэВ, а энергия в тканях опухоли может быть повышена до 70 Гр.

В новой технологии изменились планирующие системы (2D) и появилась дозиметрия. Это изменило позиции лучевой терапии в те годы. Радиационные онкологи стали полноправными членами мультидисциплинарной онкологической команды.

Радиочувствительность и радиорезистентность опухолевых клеток

Параллельно с совершенствованием технологий лучевой терапии активно развивались фундаментальные направления радиобиологии. Были получены уникальные данные, позволившие понять молекулярные механизмы радиорезистентности раковых клеток, а также изучить пути индукции канцерогенеза в биологических тканях после воздействия ионизирующей радиации.

Еще в 1906 г. Клаудиус Реге, работавший в институте Кюри, обнаружил, что X-лучи вызывают бесплодие. На основании этого наблюдения был сделан вывод, что X-лучи можно использовать для воздействия на быстрорастущие клетки, каковыми являются клетки рака.

В дальнейшем Дж. Бергонье и Л. Трибондо показали, что клетки биологического организма действительно обладают разной радиочувствительностью. В организме человека радиочувствительными являются гаметы, эритробласты, эпидермальные стволовые клетки и стволовые клетки желудочно-кишечного тракта, ооциты, лимфоциты. Минимальной чувствительностью обладают нейроны и мышечные клетки.

Закон Бергонье — Трибондо гласит, что клетки тем чувствительнее к облучению, чем они быстрее размножаются, чем продолжительнее фаза митоза и чем они менее дифференцированы. По мере накопления данных по радиобиологии были внесены дополнения в закон: наиболее чувствительными являются недифференцированные клетки, которые хорошо кровоснабжаются и имеют активный метаболизм. В последнее время доказано, что на радиочувствительность влияют также молекулярно-биологические особенности клетки (в частности, мутации KRAS и EGFR).

Несколько позже австралийский радиобиолог Хуберт Родни Уитерс обобщил теоретические данные и сформулировал закон радиобиологии, получивший название 4R (рис. 5).

Известно, что смерть клетки после воздействия ионизирующего излучения



Рис. 2. Катодная трубка Крукса для облучения неоперабельного рака молочной железы (1896 г.)

обусловлена прямым и косвенным повреждением — двухпочечным разрывом ДНК (последствия действия свободных радикалов). Большинство излучений, как правило, сублетальные. При высоких дозах происходит накопление сублетальных повреждений, что ведет к отсроченной смерти клетки. Нормальные ткани и ткани опухоли часто различаются по своей способности к репарации этих повреждений.

В первые пять часов после облучения в опухолевых клетках запускаются механизмы репарации ДНК — Repair of DNA damage (1-я R). Затем в течение пяти часов происходит перераспределение клеток в клеточном цикле — Redistribution of cells in the cell cycle (2-я R). После этого на протяжении от одного часа до пяти дней осуществляется реоксигенация тканей — Reoxygenation (3-я R) и, наконец, в течение 5-7 недель — процесс репопуляции, то есть восстановление численности поврежденных клеток — Repopulation (4-я R).

На состояние радиорезистентности влияют такие факторы, как положение клетки в клеточном цикле. Наиболее резистентными к ионизирующей радиации являются клетки в фазе S и G2, наиболее чувствительными — клетки в фазе G1 и M.

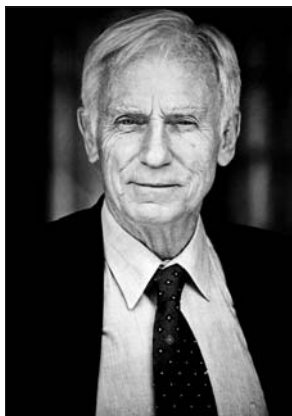


Рис. 5.
H. Rodney Withers
(автор закона радиобиологии 4R)

Уровень гипоксии опухоли также влияет на состояние радиорезистентности. Большинство солидных опухолей имеют зоны, где содержание кислорода колеблется между бескислородным (0%), гипоксическим (1% — 7,5 мм рт. ст.) и нормоксическим (8% — 60 мм рт. ст.). Радиорезистентность раковых клеток проявляется при содержании кислорода <10 мм рт. ст. и становится максимальной при 0,5 мм рт. ст.

Клетки различных регионов опухоли гетерогенны и отличаются по уровню кровоснабжения и активности метаболизма. Существуют зоны с хорошей или низкой перфузией тканей, гипоксические зоны, клетки в состоянии пролиферации, клетки в состоянии повышенного метаболизма. Эти регионы опухоли по-разному будут реагировать на лучевую терапию.

Однако солидная опухоль состоит не только из однородных или гетерогенных опухолевых клеток. Опухоль представлена стволовыми клетками рака, гетерогенными злокачественными клетками и нормальными клетками, контаминирующими опухоль. Кроме того, солидная опухоль представлена клетками сосудистой и иммунной систем, а также соединительнотканной стромой.

Это обстоятельство следует учитывать при понимании механизмов радиорезистентности, ранней и поздней токсичности, а также реиндукции канцерогенеза.

Влияние радиотерапии на опухолевое микроокружение — сосудистую систему и строму

Ионизирующая радиация приводит к повреждению не только раковых клеток, но также клеток опухолевого микроокружения.

Биологический эффект ионизирующего излучения длится не минуты и часы, а месяцы и годы. При этом ранний биологический эффект, состоящий из

воспалительной и пролиферативной фазы, сменяется поздним биологическим эффектом, во время которого происходит ремоделирование облученных тканей.

В реализацию как раннего, так и позднего радиобиологического эффекта вовлечены сосуды и строма опухоли.

Ранними последствиями влияния ионизирующей радиации на сосудистую систему являются дисфункция эндотелиальных клеток (повышенная проницаемость, отделение от базальной мембраны, апоптоз), агрегация тромбоцитов, претромботические состояния, микротромбы, диapedез, адгезия клеток воспаления, разрушение кровеносных сосудов, снижение их плотности, нарушение перфузии тканей, гипоксия, увеличение производства цитокинов, хемокинов, гипоксического фактора HIF-1α.

Поздними последствиями являются повреждение ангиоархитектоники — утолщение интимы сосудов, тромбозы, медионекроз, облитерирующий эндартериит, атеросклероз, ухудшение доставки кислорода к тканям и гипоксия.

Постлучевые повреждения соединительной ткани ведут к развитию радиационного фиброза. Этому состоянию предшествуют хроническое воспаление, иммунные реакции и ремоделирование тканей. В механизмах развития радиационного фиброза принимают участие опухоль-ассоциированные фибробласты, провоспалительные цитокины, интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, гранулоциты-макрофаги, колониестимулирующие факторы (GM-CSF), циклооксигеназа 2 (COX-2), трансформирующие факторы роста (TGF-β), протеолитические ферменты, компоненты внеклеточного матрикса.

Важным механизмом является повышение активности гепараназы, что создает условия для инвазии раковых клеток в ткани микроокружения во время проведения лучевой терапии.

В целом механизмы формирования фиброза при заживлении ран (операция, травма) и фиброза при облучении (лучевая терапия) резко отличаются: активность формирования радиационно-индуцированного фиброза сохраняется в течение многих лет и никогда не прекращается.

Ранние и поздние осложнения радиотерапии

К многочисленным ранним осложнениям радиотерапии относят мукозиты, радиодерматиты, диарею, алопецию, цистит, проктит, пневмонит, супрессию костного мозга.

Эти осложнения, ввиду наличия манифестных клинических проявлений, легко распознаются и подвергаются активной терапии.

Не меньшую, а возможно, и большую проблему представляют поздние осложнения лучевой терапии, которые редко регистрируются в практике онколога из-за длительного субклинического асимптомного течения. К таковым относятся, например, уплотнение и уменьшение в объеме тканей молочной железы (плохой эстетический эффект терапии), фиброз и ригидность легких, мальабсорбция



Рис. 6.
Руки радиотерапевта начала XX века
(Dr. Mihran Kassabian)

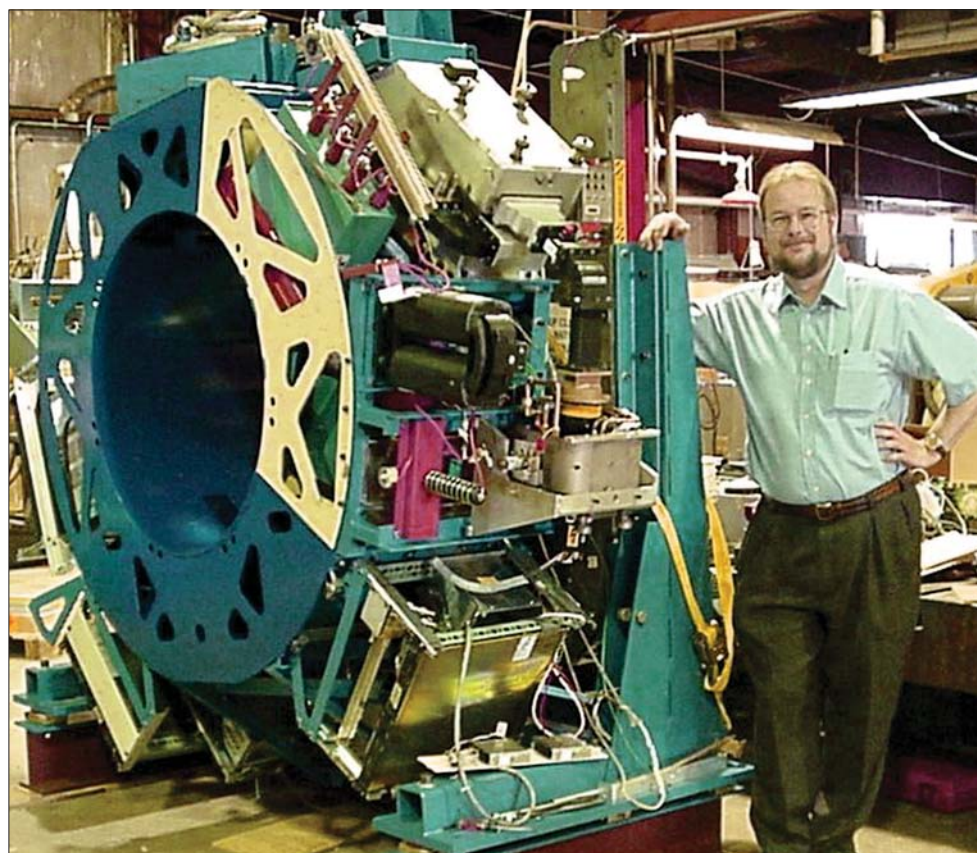


Рис. 7. Новая система Helical Tomotherapy разработана в университете Wisconsin-Madison (авторы Thomas Rockwell Mackie и Paul Reckwerdt)

и стриктуры тонкой кишки, поздняя ишемия и перфорации кишечника, гематурия, телеангиоэктазии кожи, эндокринная недостаточность, бесплодие, а также развитие радиационно-индуцированного вторичного рака.

Жертвами многочисленных осложнений, вызванных облучением, в начале эры радиотерапии становились и сами врачи-радиологи (рис. 6).

Рецидив рака и метастазирование как осложнения радиотерапии

Еще в 1927 г. Герман Джозеф Мюллер изучал генетические эффекты облучения, в том числе влияние X-лучей на риск развития рака. В 1946 г. за свои работы в области радиогенетики он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что облучение здоровых тканей микроокружения опухоли способствует инвазии и метастазированию раковых клеток, а облученная строма здоровых тканей способствует инициации канцерогенеза.

Известны результаты экспериментов, когда после облучения здоровых тканей молочных желез у крыс с последующей трансплантацией в зоны развившегося радиационного фиброза нормальных миоэпителиоцитов последние трансформировались в раковые клетки.

Радиационно-индуцированные опухоли щитовидной железы, шейки матки, прямой кишки, молочной железы, развившиеся через несколько лет после облучения здоровых тканей соответствующей анатомической области, — известные факты в практике онкологов.

Биологические эффекты влияния радиотерапии на микроокружение опухоли, как причины онкологических рецидивов и метастазирования, реализуются через воспаление, модуляцию канцер-ассоциированных макрофагов, иммунную модуляцию, ремоделирование микроокружения и формирование фиброза в зоне облученных тканей.

При облучении нормальных тканей, расположенных рядом с опухолью, происходит активация фибробластов, дисфункция эндотелия сосудов, воспаление, ремоделирование тканей, развивается необратимое повреждение стромы и радиационный фиброз, который со временем способствует возникновению рака de novo.

Третья революция в области радиационных технологий — TomoTherapy

Сегодня происходит изменение лечебной парадигмы во всех направлениях терапии рака, в том числе и в области радиационного лечения.

Изменению парадигмы лучевой терапии способствовали два обстоятельства: совершенствование технологий и главенствующий в онкологии тезис о необходимости проведения персонализированного лечения рака.

Современная парадигма персонализированной лучевой терапии сводится к эскалации и гиподифракционированию дозы, улучшению точности доставки энергии излучения с одновременной (online) визуализацией облучаемого очага, изменению режимов терапии в процессе лечения (адаптация) и вокселизации — преобразованию изображения тканей опухоли в воксели с помощью компьютерной графики.

Реализация этих требований стала возможна в системе томотерапии (TomoTherapy) — едином радиотерапевтическом комплексе, включающем сверхсовременный линейный ускоритель и сверхсовременный компьютерный томограф.

Первый линейный ускоритель был создан в 1948 г. (Эдвард Гинзтон), а первый компьютерный томограф — в 1971 г. (лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине Годфри Хаунсфилд). В 1980 г. возникла идея скомбинировать обе технологии для достижения максимально эффективного и точного воздействия на опухоль, но не на близко расположенные здоровые ткани микро- и макроокружения.

В апреле 1994 г. первый пациент получил облучение с помощью томотерапии на оборудовании, разработанном корпорацией Nomos. Первоначально система предназначалась исключительно для облучения опухолей головного мозга и включала жесткую фиксацию черепа для предупреждения движения пациента.

Новая система Helical Tomotherapy была разработана в университете Wisconsin-Madison профессором Томасом Роквеллом Макки и Полом Реквердтом (рис. 7). Усовершенствованная технология предназначалась для лечения опухолей различных локализаций. Лечение первого пациента было проведено в 2002 г.

Продолжение на стр. 40.

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

TomoTherapy — технология, изменившая стандарты лучевой терапии рака

Продолжение. Начало на стр. 38.

В системе томотерапии используются рентгеновские лучи мощностью от 6 до 20 МВ, что позволяет доставлять к опухоли энергию в дозе 60-70 Гр. Такая эскалация дозы требует предельной точности облучения, тем более что в процессе терапии опухоль изменяет контур, форму и объем. К тому же, большинство опухолей и окружающих тканей подвижны. Это может приводить к облучению критичных органов и резкому повышению радиационно-индуцированной токсичности. Избежать этих осложнений позволяет КТ 3-4D планирование, осуществляемое в режиме online.

Принципиально новое технологическое решение радиационной терапии — томотерапия (TomoTherapy®) — позволяет проводить конформное облучение опухоли с использованием технологий IMRT (Intensity-modulated radiation therapy), IGRT (Image guided radiotherapy) и MVCT (Megavoltage computer tomographie). Использование современных систем доставки излучения (линейный ускоритель) с одновременным КТ-моделированием и 3D модуляцией облучения позволяет достигать большой однородности дозы и точности облучения. Планирование терапии сложных объемов опухоли и распределение дозы согласно DVH (графических показателей) позволяет уменьшить области облучения (PTV) критических органов, а также проводить реконструкцию фактической дозы в процессе терапии. Все это клинически проявляется повышением эффективности, снижением токсичности и повышением безопасности лечения.

Принципиальным отличием томотерапии от других видов лучевой лечения является значительно более широкий спектр клинического применения. Так, с помощью томотерапии можно облучать опухоли больших размеров (до 30 см), опухоли сложной конфигурации и геометрии, опухоли, расположенные рядом с критичными органами (сердце, слизистая полости рта, пищевод, спинной мозг и т.д.) (рис. 8).

С помощью томотерапии за счет спиральной доставки облучения можно проводить одновременную терапию сразу нескольких мишеней (облучать опухоль и синхронные метастазы, или же несколько синхронных метастазов в различных анатомических областях). Прецизионная томотерапия позволяет осуществлять повторное облучение опухолей.

Эта технология является незаменимой при терапии больших по протяженности опухолей (например, рак пищевода), мезотелиомы плевры (не облучая при этом легкое), распространенных лимфомах кожи, тотальном облучении костного мозга (перед трансплантацией), при раке единственной почки, раке предстательной железы, опухолях «головы и шеи», тотальном облучении лимфатических узлов и особенно при краниоспинальном облучении.

Преимущества краниоспинального облучения с помощью томотерапии заключаются в проведении сеанса терапии с одним изоцентром, в однородности дозы облучения (нет «холодных», «горячих» точек в местах стыковок полей), в высоком градиенте дозы между планируемым объемом облучения и органами риска и, конечно же, в ежедневном визуальном контроле.

Технологию томотерапии можно использовать по протоколам стереотаксической радиохирургии.

О том, что томотерапия способна изменить терапевтическую парадигму и расширить возможности лечения онкологических больных, свидетельствует следующий клинический случай.

У больной 56 лет на фоне крупноузлового цирроза печени вирусной этиологии стадии «В-С» по классификации Чайлд-Пью (Child-Pugh) возникла гепатоцеллюлярная карцинома. Учитывая наличие печеночно-клеточной недостаточности выполнить резекцию было невозможно; в выполнении ортотопической трансплантации печени больной было отказано.

В 2012 г. в Запорожском онкологическом диспансере была выполнена радиочастотная термоабляция, которая привела к стойкой ремиссии, сохранявшейся в течение трех лет. В 2015 г. наступил биохимический и радиологический рецидив заболевания. Признаков внепеченочного распространения опухоли не было. Наличие крупноузлового цирроза печени исключало возможность проведения хирургического лечения, а размеры опухоли (7 см в диаметре) не позволяли выполнить процедуру радиочастотной термоабляции повторно.

В Украинском центре томотерапии (г. Кировоград) была проведена томотерапия в области опухоли. Достигнута регрессия 60% объема опухолевого очага. Токсичности во время лечения не было. Динамика уменьшения объема опухоли в процессе томотерапии зафиксирована на КТ-рентгенограммах. Появилась возможность выполнить повторную радиочастотную термоабляцию остаточной опухоли.

Данное наблюдение подтверждает, что томотерапия, в отличие от обычных методов лучевой терапии, позволяет проводить лечение опухолей тех локализаций, которые ранее никогда не подлежали такому виду лечения (например, первичный рак печени).

Таким образом, томотерапия, изменившая парадигму лечения рака, является максимально эффективной технологией лучевой терапии, поскольку позволяет обеспечивать эскалацию и высокую конформность дозы в режиме реального времени. Режимы IGRT и IMRT позволяют создавать высокий градиент дозы облучения между планируемым объемом (опухолью) и близлежащими органами риска (критичными органами).

В целом технология TomoTherapy характеризуется отсутствием острых и поздних осложнений терапии, не сопровождается формированием радиационного фиброза в окружающих тканях и не способствует индукции канцерогенеза с развитием вторичных опухолей *de novo*.

Уже сегодня можно сделать заключение, что возможность использования томотерапии способна изменить стандарты противоопухолевого лечения в Украине.

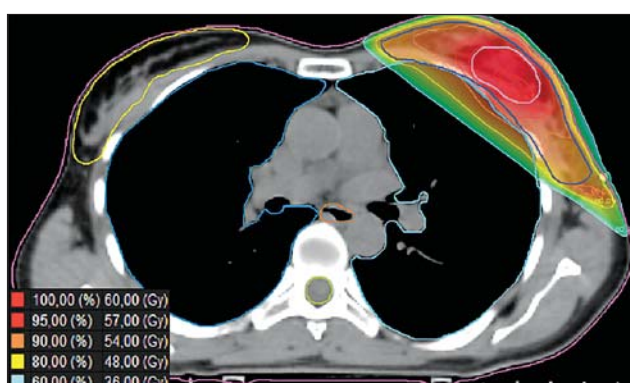


Рис. 8. Изодозное распределение в тканях опухоли и в критичных органах при томотерапии рака молочной железы

Прогрессивные медицинские устройства и технологии 2015 года

• **Шприц для остановки кровотечения.** Устройство под названием XStat Rapid Hemostasis System второй раз подряд признано одним из лучших медицинских изобретений по версии журнала Medgadget. Созданный в 2014 г. по заказу военной медицины США, в 2015-м этот шприц для остановки кровотечений был одобрен FDA для гражданского применения.

С помощью прибора в кровоточащую рану вводятся 92 крошечные губки из абсорбирующего материала, которые, увеличиваясь в размере, быстро заполняют раневую полость и закупоривают сосуды. Губки сделаны из целлюлозы и покрыты хитозаном, предотвращающим развитие бактериальных инфекций и стимулирующим свертывание крови. Каждая инъекция способна впитать в себя около полулитра крови; всего пациенту может быть сделано до трех таких инъекций. Шприц позволяет закупорить ранение и остановить кровотечение буквально за 15-20 с. Губки могут оставаться в области раны до четырех часов, после чего их необходимо удалить. Такая экстренная процедура останавливает даже интенсивные артериальные кровотечения, позволяя выиграть время. Эксперты FDA отмечают, что использовать новый прибор предполагается в тех случаях, когда невозможно наложение жгута: при кровотечениях в области паха или подмышки.

www.delo.ua

• **Технология дополненной реальности в медицинском обучении.** Компания Microsoft выпустила систему дополненной реальности HoloLens в виде надеваемого на голову устройства, которое позволяет объединить реальный мир со сгенерированной компьютером 3D-графикой. Сейчас компания работает над внедрением этой технологии в систему обучения медицине. Система позволяет показать в трехмерном пространстве, как функционируют отдельные части тела, и даже предоставляет возможность «потрогать» виртуальные объекты, изображенные на голограммах.

• **Сосудистые стенты с наночастицами.** Область наномедицины в 2015 г. развивалась поистине семимильными шагами. Хотя главной мишенью нанотехнологий в медицине остается рак, в области сосудистой хирургии тоже заметен прогресс. Ученые из Гарварда научились обрабатывать стенты наночастицами с тканевым активатором плазминогена. Содержимое наночастиц высвобождается только при повышенном давлении, возникающем в просвете сосуда, закупоренного тромбом. Ожидается, что эти высокотехнологичные устройства значительно повысят эффективность тромбэктомии с использованием стента-ретривера при ишемическом инсульте. Эта технология может использоваться во многих случаях, когда иначе ликвидировать тромб невозможно, и, кроме того, предотвращает возможность нанесения ущерба частями тромба по мере их продвижения далее в более мелких сосудах.

www.medbe.ru

• **Иммуноферментный анализ (ИФА) — один из наиболее часто применяемых в современной медицине иммунологических методов исследования биологического материала.** Ученые Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе разработали миниатюрный считыватель микропланшета с лунками для ИФА, который использует обычный смартфон для визуализации, удаленной обработки данных и демонстрации итоговых результатов. Стоимость нового устройства, изготавливаемого при помощи 3D-принтера, существенно меньше стандартного профессионального оборудования. При этом новый продукт, согласно тестам, выдает сравнимые по точности результаты анализов. Анализатор использует планшет с 96 лунками, который, будучи помещенным в устройство, облучается массивом светодиодов. Они размещены под каждой лункой, сводятся в единый пучок и транслируют свет непосредственно в камеру смартфона. Изображения фиксируются приложением и передаются на удаленный сервер для обработки. Затем итоговые данные возвращаются в приложение и визуализируются. Весь процесс занимает всего несколько минут. По мнению разработчиков, эта мобильная платформа может использоваться не только в лабораториях и клиниках, но и при скрининге населения на определенные болезни, отслеживании вакцинации и т.д.

• **Электронные очки для венепункции.** В конце ноября компания Evena Medical представила оригинальное устройство, позволяющее врачу видеть глубокие и поверхностные вены пациента. В электронных очках для венепункции Eyes-On используются одновременно ультразвуковые волны и инфракрасный свет. Устройство основано на технологии Moverio компании Epson, которая позволяет выводить изображения, находящиеся под непрозрачной для человека поверхностью.

• **Компьютерная программа для анализа медицинских изображений и записей.** Компания IBM завершает разработку компьютерной программы Avicenna, которая сможет анализировать медицинские изображения и читать записи. Это программное обеспечение сможет работать в качестве «ассистента радиолога», позволяя существенно повысить скорость и точность работы врача. Программа способна идентифицировать анатомические характеристики и аномалии в медицинских изображениях, таких как снимки компьютерной томографии, а также читать текст и другие данные в медицинских записях пациента с целью определения возможного диагноза.

Это программное обеспечение призвано ускорить работу врачей и уменьшить количество ошибок. Пока что оно специализируется только на анализе изображений органов грудной клетки, в том числе способно оценивать патологию сердца. По словам разработчиков, программа практически готова к началу клинического тестирования в больших объемах вне лаборатории и на реальных данных пациентов. Avicenna — первая программа такого типа, которая способна интегрировать текст, структурированные данные и изображения, анализировать весь объем информации и делать выводы. Прежде чем начать использовать Avicenna в медицинских учреждениях, необходимо получить на нее разрешение FDA.

www.evercare.ru

Подготовила Катерина Котенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ

FDA присвоило статус «прорывной терапии» препарату сацитумаб говитекан для лечения больных раком грудной железы (РГЖ) с тройным негативным фенотипом

5 февраля 2016 г. американская фармацевтическая компания «Иммуномедикс» (Immunomedics) сообщила о присвоении Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США препарату сацитумаб говитекан (sacituzumab govitecan) статуса принципиально нового лекарственного средства, или «прорывной терапии» (Breakthrough Therapy Designation). Сацитумаб говитекан, или IMMU-132, является новым конъюгатом моноклонального антитела. Он предназначен для лечения больных РГЖ с тройным негативным фенотипом, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после двух линий терапии по поводу метастатического процесса. Статус «прорывной терапии» был получен на основании результатов клинического исследования II фазы, в котором приняли участие больные РГЖ с тройным негативным фенотипом, получившие ранее несколько линий индукционной терапии. Более того, препарат IMMU-132 проходит клинические исследования II фазы, в которых участвуют больные метастатическим немелкоклеточным раком легкого, мелкоклеточным раком легкого и уротелиальным раком мочевого пузыря. Предварительные результаты этих исследований выглядят многообещающими.

Сацитумаб говитекан — первый в своем роде препарат, созданный компанией «Иммуномедикс». Он является конъюгатом умеренно цитотоксического препарата SN-38, специфично связанного с моноклональным антителом, воздействующим на TROP-2 рецептор. Экспрессия последнего наблюдается при многих солидных опухолях. Фармакологические свойства SN-38 хорошо изучены, так как сам препарат является активным метаболитом иринотекана, который в свою очередь нашел широкое применение в схемах терапии многих солидных опухолей.

Медиана общей выживаемости больных РГЖ с тройным негативным фенотипом составляет 6-13 мес, тогда как медиана выживаемости без прогрессирования обычно составляет всего 3-4 мес. На сегодняшний день не существует единого стандарта терапии больных, имеющих рефрактерное течение данного заболевания. Частые рецидивы с вовлечением в метастатический процесс висцеральных органов и структур головного мозга типичны для этой патологии.

FDA присвоило статус «прорывной терапии» иммунотерапии генетически модифицированными Т-клетками, направленными на NY-ESO-1 антиген у больных синовиальной саркомой

9 февраля 2016 г. британская фармацевтическая компания Adaptimmune Therapeutics сообщила о присвоении FDA иммунотерапии генетически модифицированными Т-клетками, направленными на NY-ESO-1 антиген у больных синовиальной саркомой, статуса «прорывной терапии». Этот статус присвоен только в отношении лечения больных неоперабельной или метастатической синовиальной саркомой, получавших химио-

терапию, у которых опухоли экспрессируют NY-ESO-1 антиген.

Основанием для решения FDA послужили результаты клинического исследования I/II фазы, в котором приняли участие 12 больных нерезектабельной, метастатической или рецидивирующей синовиальной саркомой с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии на основе ифосфамида и/или доксорубицина. После подтвержденного прогрессирования заболевания все пациенты получали иммунотерапию генетически модифицированными Т-клетками, направленными на HLA-A2 NY-ESO антиген. Результаты данного исследования были представлены в ноябре 2015 г. на ежегодной конференции общества иммунотерапии рака (Society of Immunotherapy for Cancer, SITC).

При проведении исследования 10 из 12 больных получили запланированную в исследовании дозу препарата, которая составляла в общей сложности до 6 миллиардов генетически модифицированных Т-клеток.

По предварительным результатам исследования, у 6/10 (60%) пациентов зарегистрирован ответ. У двух пациентов, не получивших запланированную дозу, не было ответа. Таким образом, общий ответ в исследуемой группе больных составил 50% (n=6). По данным, представленным Adaptimmune, уровень ответа, полученный в данном исследовании I/II фазы, может быть сопоставим только с уровнем частичного ответа, продемонстрированного пазопанибом.

На момент анализа данных 9/10 (90%) больных, получивших запланированную дозу препарата, и 9/12 (75%) пациентов, получивших какую-либо дозу препарата, были живы. Более одного года прожили 5/12 (42%) больных.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались тошнота, анемия, лихорадка, лимфопения и нейтропения. Большинство из них можно было устранить в течение одного месяца лечения. Синдром распада опухоли наблюдался у 4 из 12 пациентов. У двух из них синдром был ярко выражен.

Компания объявила о намерении провести пилотные исследования, касающиеся данного направления иммунотерапии синовиальной саркомы, в конце 2016 г. В планах компании — проведение аналогичных исследований в лечении больных миксоидной липосаркомой. Более того, планируется проведение подобных исследований в терапии больных миеломой, меланомой, раком яичников и немелкоклеточным раком легких.

Прием анаморелина у больных немелкоклеточным раком легкого, имеющих кахексию. Результаты исследований ROMANA 1 и ROMANA 2

Кахексия является частым осложнением онкологических заболеваний, встречающимся у большинства больных с распространенной формой процесса. В связи с отсутствием общепризнанных стандартов терапии для восстановления мышечной силы онкологических больных авторы настоящего исследования сравнили эффективность приема анаморелина с плацебо у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих кахексию. С этой целью были проведены два международных двойных слепых исследования 3-й фазы ROMANA 1 и ROMANA 2. С целью получения достоверного результата дизайн исследований был одинаковым.

В исследования, проведенные в 93 клиниках 19 стран мира, вошли больные метастатическим НМРЛ, имевшие кахексию, определяемую как потерю массы тела $\geq 5\%$ в течение 6 мес, или имевшие индекс массы тела $< 20 \text{ кг/м}^2$. Все пациенты были ≥ 18 лет, имели гистологически подтвержденный диагноз и статус по шкале ECOG 0-2. Для всех участников исследования возможно было проведение новой линии химио- или лучевой терапии в период рандомизации, все могли получать поддерживающую терапию в период исследования или завершить проведение химио- или лучевой терапии за 14 дней до рандомизации. Ожидаемая продолжительность жизни больных должна была быть не менее 4 мес. В исследования включались пациенты с удовлетворительными лабораторными показателями, не имевшие метастатического поражения головного мозга или неконтролируемого сахарного диабета.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы. Одна группа получала анаморелин $100 \text{ мг} \times 1 \text{ р/день}$ ежедневно, а вторая — плацебо в течение 12 недель. По окончании исследования все пациенты могли получать исследуемый препарат еще в течение 12 недель (исследование ROMANA 3, результаты которого планируется опубликовать позже). При рандомизации учитывались объем ранее проведенного лечения и потеря массы тела за последние 6 мес. Показателем эффективности проводимого лечения было увеличение мышечной массы и силы рукопожатия спустя 12 недель с момента начала терапии.

С 8 июля 2011 г. по 28 января 2014 г. в исследование ROMANA 1 было включено 484 больных (323 получали анаморелин и 161 — плацебо). В исследование ROMANA 2, проведенное с 14 июля 2011 г. по 31 октября 2013 г., вошли 495 пациентов (330 в группе анаморелина и 165 — в группе плацебо). По результатам исследования ROMANA 1 через 12 недель терапии мышечная масса в группе больных, получавших анаморелин, увеличилась по сравнению с группой, получавшей плацебо (медиана составила $0,99 \text{ кг}$ [95% ДИ $0,61-1,36$] и $-0,47 \text{ кг}$ [$-1,00-0,21$] ($p < 0,0001$) соответственно). Аналогичные результаты были получены в исследовании ROMANA 2. Они составили $0,65 \text{ кг}$ [$0,38-0,91$] и $-0,98 \text{ кг}$ [$-1,49-0,41$] ($p < 0,0001$) соответственно. Разницы между силой рукопожатия участников исследования, принимавших анаморелин или плацебо, в обоих исследованиях выявлено не было ($p = 0,15$ и $p = 0,65$ соответственно).

Анаморелин удовлетворительно переносился. Из нежелательных явлений 3-4-й степени в группе больных, получавших анаморелин, наблюдалась гипергликемия, которая была отмечена у 1/320 ($< 1\%$) пациента в исследовании ROMANA 1 и у 4/330 (1%) больных в исследовании ROMANA 2.

Авторы исследований сделали вывод о том, что прием анаморелина способствует значительному повышению мышечной массы больных метастатическим НМРЛ. Принимая во внимание отсутствие на сегодняшний день препарата, который бы не только эффективно, но и безопасно способствовал борьбе с кахексией, анаморелин может быть потенциальной терапевтической опцией онкологических больных с синдромом анорексии-кахексии.

Результаты обоих исследований были опубликованы в журнале The Lancet Oncology (Temel J., Abernethy A., Currow D. et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. The Lancet Oncology. Published online 20 February 2016.)

По материалам www.rosoncweb.ru

Подготовила Катерина Котенко

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Методики оперативных вмешательств

Патологические образования панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) 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 поджелудочной железы (ПЖ), БДС и периампулярной зоны, опухоли и стриктуры терминального отдела холедоха, хронический панкреатит (ХП) с преимущественным фиброзом, кальцинозом и кистами в области головки ПЖ.

При обструктивных заболеваниях ПДЗ выполняются радикальные, условно радикальные, паллиативные и симптоматические оперативные вмешательства. К радикальным оперативным вмешательствам относится панкреатодуоденальная резекция (ПДР), тотальная панкреатэктомия, к условно радикальным – трансдуоденальная папиллэктомия, парциальная панкреатодуоденальная резекция, к паллиативным – резекционные методики в объеме R1, R2, к симптоматическим – различные варианты билиодигестивных анастомозов, гастроэнтероанастомоз, направленные на купирование механической желтухи, дуоденальной непроходимости.

При предоперационной оценке степени резектабельности опухолевого процесса ПДЗ главными задачами являются: определение размеров опухоли ПДЗ, определение стадии опухолевого процесса, оценка взаимоотношения опухоли и магистральных сосудов.

Оценка края резекции необходима для определения полноты ПДР. Все резекции ПЖ следует классифицировать по резидуальному признаку (R): R0 – отсутствие в краях разреза макроскопических и микроскопических признаков заболевания; R1 – микроскопические признаки заболевания (микроскопически наличие опухолевых клеток в крае разреза); R2 – макроскопические признаки заболевания в крае резекции.

По рекомендации Европейской группы по изучению протоковой аденокарциномы железы (ESPAC), в зависимости от объема вмешательства R0-резекции при раке головки ПЖ подразделены на стандартную, радикальную, расширенную радикальную ПДР.

Japanese Pancreatic Society (JPS) в 1993 г. предложена подробная классификация групп абдоминальных лимфатических узлов, которая широко используется при стадировании рака ПЖ: правые паракардиальные лимфоузлы (1), левые паракардиальные лимфоузлы (2), малой кривизны желудка (3), большой кривизны желудка (4), привратниковые лимфоузлы (5), подпривратниковые лимфоузлы (6), левой желудочной артерии (7), общей печеночной артерии (8a, 8p); чревные лимфоузлы (9) – вокруг чревного ствола; лимфоузлы ворот селезенки (10); селезеночные лимфоузлы (11), лимфоузлы печеночно-двенадцатиперстной связи (12h, 12a₁, 12a₂, 12b₁, 12b₂, 12p₁, 12p₂, 12c); задние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы (13a, 13b), верхние брыжеечные лимфоузлы (14a, 14b, 14c, 14d, 14v), средние ободочные лимфоузлы (15), парааортальные лимфоузлы (16a₁, 16a₂, 16b₁, 16b₂), передние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы (17a, 17b), лимфоузлы нижнего края тела и хвоста поджелудочной железы (18). Объем лимфаденэктомии при ПДР показан на рисунке 1.

Стандартная ПДР подразумевает выполнение регионарной лимфаденэктомии вокруг ДПК и ПЖ. Блоком резецируются лимфоузлы следующих групп:

- группы 12b₁, 12b₂, 12c – лимфатические узлы правой стороны гепатодуоденальной связи;
- группы 13a, 13b – задние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы;

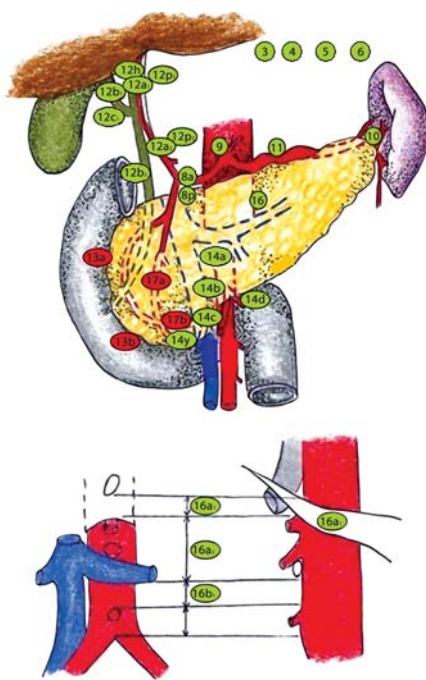


Рис. 1. Объем лимфаденэктомии (Nimura Y. et al., J Hep Pan Sci 2011)

- группы 14a, 14b – лимфоузлы по правой стороне верхней брыжеечной артерии от устья этой артерии на аорте до устья нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии;
 - группы 17a, 17b – передние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы.
- Отдельно резецируются лимфоузлы группы 8a – передне-верхней зоны общей печеночной артерии.

Радикальная ПДР подразумевает выполнение регионарной лимфаденэктомии вокруг ДПК и ПЖ, скелетизацию общей печеночной артерии и верхней брыжеечной артерии (между ее устьем на аорте и нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерией), а также чревного ствола; иссечение фасции Герота и клетчатки между аортой

и нижней полой веной. Блоком резецируются лимфоузлы, удаляемые при «стандартной» операции, а также лимфоузлы:

- группы 8 (8a, 8p) – общие печеночные и собственно печеночные лимфоузлы;
- группы 9 – лимфоузлы чревного ствола;
- группы 12 – все лимфоузлы левой и правой сторон гепатодуоденальной связи;
- группы 14 – циркулярная скелетизация верхней брыжеечной артерии между аортой и нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерией;
- группы 16a₂, 16b₁ – все лимфоузлы передне-боковой поверхности аорты и нижней полой вены, дополненные иссеченной фасцией Герота, расположенные между чревным стволом и нижней брыжеечной артерией.

Расширенная радикальная ПДР подразумевает выполнение лимфаденэктомии как при стандартной, так и радикальной операции с дополнительной лимфодиссекцией в области передней поверхности брюшной аорты между ее диафрагмальным отверстием и бифуркацией общих подвздошных артерий. Блоком резецируются лимфоузлы, удаляемые при стандартной и радикальной операции, а также лимфоузлы следующих групп: группы 16 (16a₁, 16a₂, 16b₁, 16b₂) – диссекция всей клетчатки и лимфатических сосудов, которая начинается справа на 3 см кнаружи от ДПК до средней трети левой почечной вены, и сверху – от нижней поверхности печени и диафрагмального отверстия аорты, вокруг чревного ствола и до бифуркации общих подвздошных артерий.

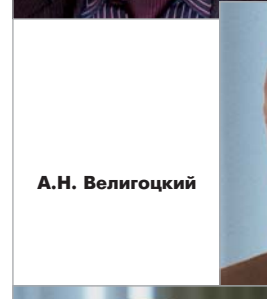
Критерии резектабельности при раке головки поджелудочной железы (NCCN Guidelines Version 2.2015 Pancreatic Adenocarcinoma) представлены в таблице 1.

ПДР относится к разряду наиболее сложных оперативных вмешательств, сопровождающихся большим числом послеоперационных осложнений.

Статус резектабельности	Артерии	Вены
Резектабельная	Отсутствует контакт с артериями (чревной ствол – ЧС, верхняя брыжеечная артерия – ВБА, общая печеночная артерия – ОПА)	Отсутствует контакт с верхнебрыжеечной веной (ВБВ)/воротной веной (ВВ) или прилегает ≤180° окружности без деформации контура
Погранично резектабельная	Для головки ПЖ: • контакт опухоли с ОПА без распространения на ЧС и бифуркацию печеночных артерий • контакт опухоли с ВБА ≤180° окружности Для тела/хвоста ПЖ: • контакт опухоли с ЧС ≤180° окружности • контакт опухоли с ЧС >180° окружности без распространения на аорту и гастродуоденальную артерию	• контакт опухоли ВБВ или ВВ >180° окружности, контакт опухоли ≤180° окружности с деформацией контура или признаками тромбоза с возможностью реконструкции • контакт опухоли с нижней полой веной
Нерезектабельная	Отдаленные метастазы (включая метастазы в нерегионарные лимфоузлы) Для головки ПЖ: • контакт опухоли с ВБА >180° окружности • контакт опухоли с ЧС >180° окружности • контакт опухоли с первой интестинальной веточкой ВБА Для тела/хвоста ПЖ: • контакт опухоли >180° окружности ВБА или ЧС • контакт опухоли с ЧС и распространение на аорту	Для головки ПЖ: • без возможности реконструкции ВБВ/ВВ • контакт опухоли с проксимальными интестинальными веточками ВБВ Для тела/хвоста ПЖ: • без возможности реконструкции ВБВ/ВВ



Н.Н. Велигоцкий



А.Н. Велигоцкий



С.Э. Арутюнов

Наиболее распространенной методикой является ПДР по Kausch-Whipple (рис. 2). При локализации опухоли в области БДС, в терминальном отделе гепатохоледоха и крючковидном отростке головки ПЖ без поражения пилорических и верхних панкреатических лимфоузлов чаще выполняется пилоросохраняющая ПДР по Traverso-Longmire (рис. 3) [2, 3, 7].

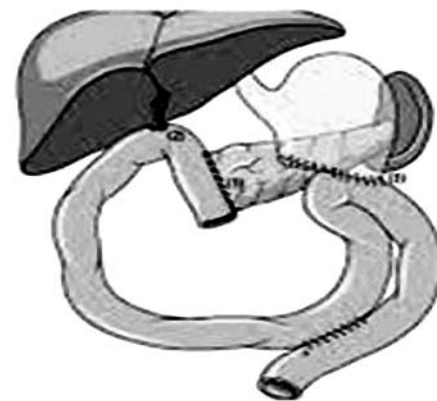


Рис. 2. ПДР по Kausch-Whipple

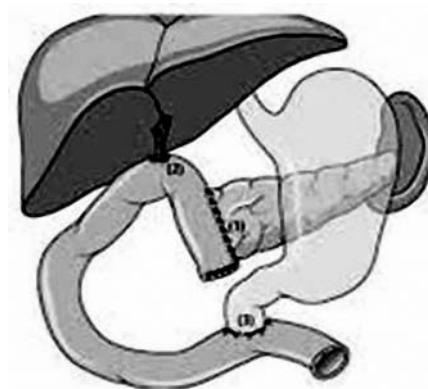


Рис. 3. Пилоросохраняющая ПДР по Traverso-Longmire

У нас в клинике применяются 3 варианта реконструктивного этапа ПДР: первый – с наложением панкреатоеюноанастомоза (ПЕА), билиодигестивного анастомоза, позадиободочного гастроэнтероанастомоза на одной петле тощей кишки с дополнительным выполнением энтероэнтероанастомоза (n=166), второй – с наложением ПЕА, билиодигестивного анастомоза, впередиободочного гастроэнтероанастомоза на одной петле тощей кишки без энтероэнтероанастомоза (n=45), третий – с наложением анастомозов на изолированных петлях тощей кишки (n=9) [1]. При мягкой, «сочной» ПЖ и высоком риске развития несостоятельности ПЕА применяется первый вариант методики (рис. 4).

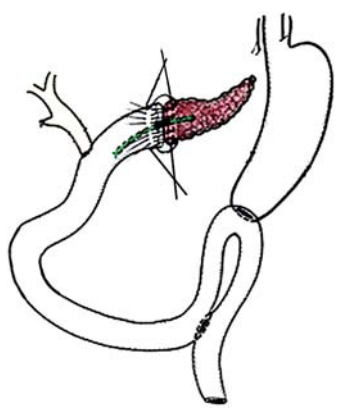


Рис. 4. Реконструктивный этап ПДР (ПЕА, холедохоеюноанастомоз, гастроэнтероанастомоз, энтероэнтероанастомоз)

В последние годы чаще обращаемся к варианту реконструктивного этапа ПДР, при котором формируются ПЕА, гепатикоеюноанастомоз, впередиободочный гастроэнтероанастомоз на единой петле тощей кишки, при этом энтероэнтероанастомоз не выполняется (рис. 5).

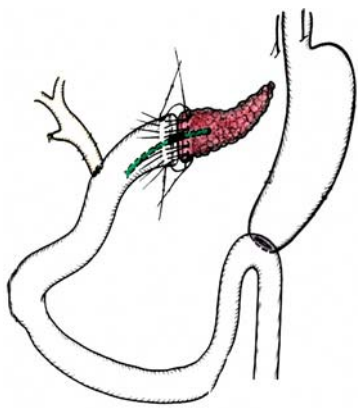


Рис. 5. Реконструктивный этап ПДР (ПЕА, холедохоеюноанастомоз, гастроэнтероанастомоз)

Третий вариант реконструктивного этапа ПДР, разработанный на кафедре, заключается в наложении ПЕА, гепатикоеюноанастомоза и гастроэнтероанастомоза на изолированных петлях тощей кишки, что позволяет уменьшить риск их несостоятельности.

При выполнении реконструктивного этапа ПДР накладывался ПЕА с петлей тощей кишки, затем выполнялось пересечение тощей кишки на расстоянии 40-50 см от ПЕА с формированием гепатикоеюноанастомоза с межкишечным соустьем по Ру (на расстоянии 60 см от гепатикоеюноанастомоза). Затем накладывался гастроэнтероанастомоз (на расстоянии 30-40 см от межкишечного соустья) на петлю тощей кишки, идущей от гепатикоеюноанастомоза (патент України № 97936) (рис. 6).

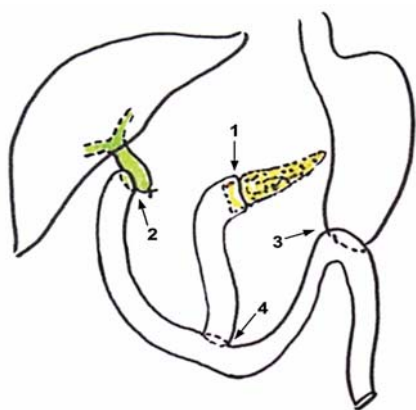


Рис. 6. Реконструктивный этап ПДР с изолированным наложением ПЕА, гепатикоеюноанастомоза и гастроэнтероанастомоза:

- 1 – ПЕА;
- 2 – гепатикоеюноанастомоз;
- 3 – гастроэнтероанастомоз;
- 4 – энтероэнтероанастомоз

В исследовании М. Hirota было высказано предположение, что пальпация периапулярной опухоли с целью ревизии, мобилизация ДПК по Кохеру и осуществление тракции за головку ПЖ по ходу мобилизации панкреатодуоденального комплекса повышает частоту появления метастазов в печени, и это подтолкнуло М. Hirota к разработке no-touch ПДР, главным

отличием которой является выполнение мобилизации ДПК по Кохеру как завершающего этапа ПДР уже после полной перевязки всех артерий, вен, лимфатических протоков и пересечения связки крючковидного отростка.

В настоящее время применяется техника no-touch ПДР по Nagai, более широко известная в Японии как «Jichi method». Эта технология так же подразумевает отказ от мобилизации ДПК по Кохеру до полной перевязки всех артерий, вен, лимфатических протоков панкреатодуоденального комплекса и пересечения связки крючковидного отростка. Основным отличием Jichi method от методики, предложенной М. Hirota, является завершение операции не стандартной мобилизацией ДПК по Кохеру, а так называемой «реверсированной кохеризацией» – мобилизацией комплекса в направлении от верхних брыжеечных сосудов (слева направо) [4].

Совершенствование современных хирургических технологий и разумного онкологического подхода привело к внедрению лапароскопических технологий, роботехирургии в лечении опухолей панкреатодуоденальной зоны [5].

В нашей клинике выполнено 220 ПДР больным с обструктивными заболеваниями ПДЗ. Возраст больных варьировал от 31 до 76 лет. При раке головки ПЖ ПДР выполнена 179 (81,4%) больным, при раке БДС – 25 (11,4%), при раке дистального отдела холедоха – 6 (2,7%), при хроническом головчатом псевдотуморозном панкреатите – 10 (4,5%) пациентам.

Выбор варианта панкреатодигестивного анастомоза при ПДР. Ключевым моментом ПДР считается выбор оптимального способа обработки культи ПЖ и наложения панкреатодигестивного анастомоза, однако до сих пор нет методики, которая бы давала абсолютно надежный результат. В настоящее время используют различные методы включения культи ПЖ в пищеварительный тракт или наоборот, полного выключения ее из пищеварения: панкреатогастротомия, панкреатоеюностомия, наружное дренирование протока ПЖ, лигирование либо окклюзия протока. Выбор того или иного метода зависит от состояния культи ПЖ, ширины протока, а также от предпочтений оперирующего хирурга [1, 4, 7].

Наиболее распространенными являются две методики панкреатодигестивного анастомоза: ПЕА и панкреатогастроанастомоз (ПГА). Преимуществом ПГА по сравнению с ПЕА некоторые авторы называют отсутствие напряжения линии швов при его выполнении и активации ферментов панкреатического секрета желудочным соком.

При выполнении разнообразных панкреатодигестивных анастомозов далеко не всегда удается избежать экстрavasации панкреатического секрета, поступления в брюшную полость и забрюшинное пространство агрессивной смеси секрета с тонкокишечным содержимым, воздействия ее на окружающие ткани с последующим возникновением вторичных, нередко фатальных осложнений [2, 5].

Поэтому в качестве более безопасного способа обработки дистальной культи ПЖ при ее проксимальной резекции, позволяющего при правильном техническом выполнении предотвратить развитие панкреатогенного перитонита и парапанкреатита и одновременно сохранить функцию островкового аппарата оставшейся части железы, некоторыми авторами рассматривалось формирование наружного свища ее главного протока. При этом наложение панкреатикостомы дополняется наложением заднего ряда будущего ПЕА, который окончательно формируют спустя 4-5 мес, проводя панкреатикостомическую трубку в просвет ранее подшитой к железе кишечной петли через небольшой прокол в стенке последней и накладывая узловы швы на переднюю стенку соустья [6, 7].

Выбор методики панкреатоеюноанастомоза. Выбор типа ПЕА при ПДР зависит, прежде всего, от размеров поперечника культи ПЖ и диаметра просвета тощей кишки, а также состояния паренхимы ПЖ и главного панкреатического протока. При

соответствии этих параметров чаще всего накладывается «телескопический» ПЕА «конец в конец» (рис. 7), при несоответствии применяется погружной анастомоз «конец в бок» (рис. 8). При этом ПЕА выполняется как на внутреннем «скрытом» стенте, так и без него [1].

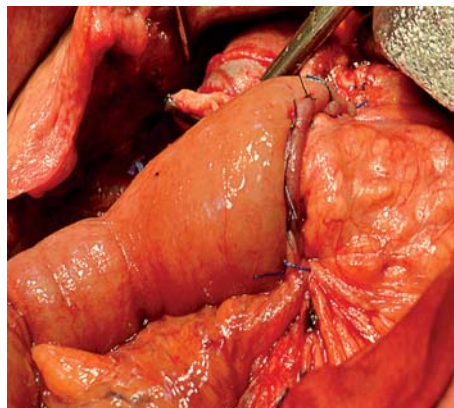


Рис. 7. Прецизионный телескопический ПЕА «конец в конец»

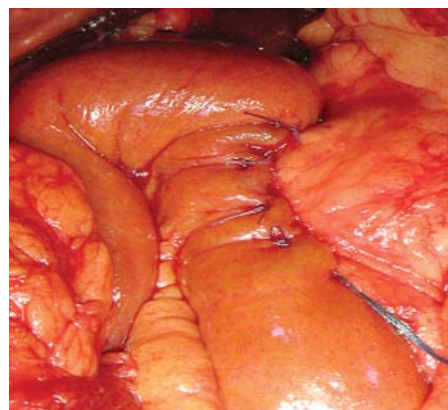


Рис. 8. ПЕА «конец в бок»

Панкреатоеюноанастомоз – «ахиллесова пята» реконструктивного этапа ПДР. Неблагоприятными факторами являлась мягкая, «сочная», жирная ПЖ, более благоприятными – фиброзно измененная, плотная, бугристая ПЖ. При оценке просвета главного панкреатического протока неблагоприятным фактором являлось наличие узкого, тонкостенного вирсунгового протока диаметром до 1-2 мм, более благоприятными факторами – средний (2-3 мм) и широкий панкреатический проток диаметром более 3 мм с утолщенной стенкой.

Телескопический инвагинационный дуктоэюнальный ПЕА (рис. 9-10) выполняется как с применением скрытого («потерянного») дренажа (длиной до 4,5-5,0 см с перфоративными отверстиями и диаметром 2-5 мм в зависимости от диаметра вирсунгового протока), так и без применения стента.

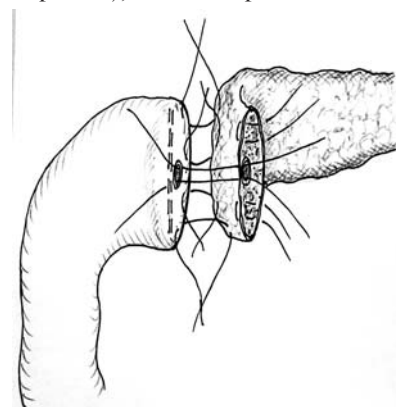


Рис. 9. ПЕА «конец в конец» с прецизионным вшиванием вирсунгового протока

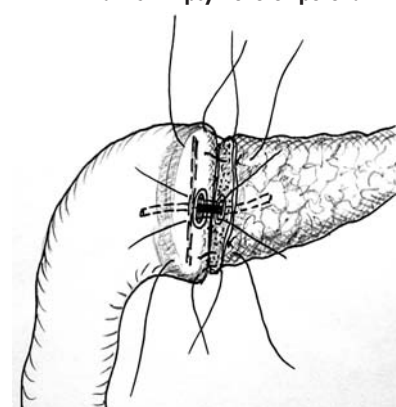


Рис. 10. Применение потерянного дренажа при выполнении ПЕА

При мягкой, «сочной» железе применяется методика вшивания по всему периметру культи ПЖ внутренним непрерывным швом с обязательным раздельным захватом стенок главного панкреатического протока и наложением второго ряда погружных инвагинирующих швов без применения «потерянного» стента (рис. 11). Считаем ошибкой наложение ПЕА без дифференцировки главного протока ПЖ, даже если он очень узкий (менее 1 мм). Наиболее грубой ошибкой с тяжелыми последствиями является зашивание узкого протока при наложении швов по периметру среза ПЖ. При несоответствии (кишка уже культи) применялся погружной анастомоз «конец в бок» (рис. 12).

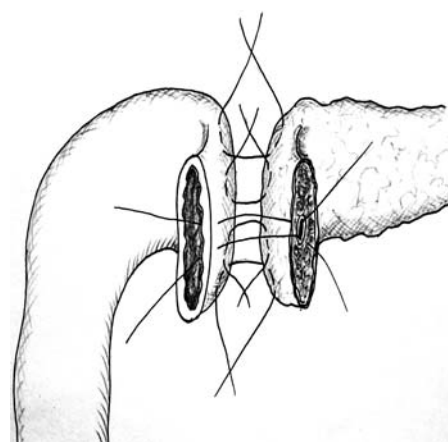


Рис. 11. ПЕА «конец в конец» с вшиванием культи ПЖ по всему периметру (швы на заднюю губу)

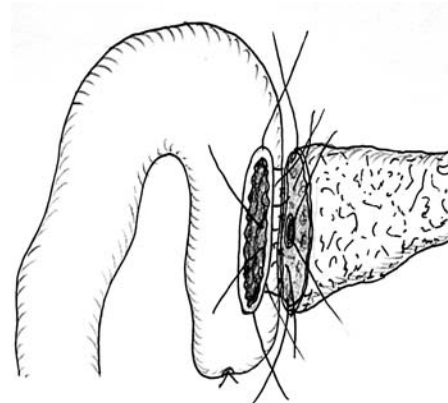


Рис. 12. ПЕА «конец в бок» с вшиванием культи ПЖ по всему периметру (швы на заднюю губу)

При мягкой, «сочной» ПЖ нами разработан способ, при котором накладывался прецизионный инвагинационный ПЕА на внутреннем стенте и обворачивающей пластикой линии анастомоза серповидной связкой печени. Серповидной связкой печени в виде манжеты обворачивается и фиксируется по периметру как задняя, так и передняя губа ПЕА, затем применяются инвагинирующие П-образные швы (патент України № 92410) (рис. 13).

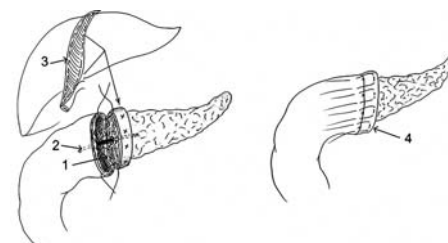


Рис. 13. Прецизионный ПЕА на внутреннем стенте с обворачивающей пластикой линии анастомоза серповидной связкой печени:

- 1 – линия ПЕА (задняя губа);
- 2 – внутренний стент;
- 3 – серповидная связка печени;
- 4 – п-образные швы по линии анастомоза.

Выбор методики билиодигестивного анастомоза при ПДР. Билиодигестивный анастомоз на реконструктивном этапе ПДР чаще выполняется в виде гепатикоеюноанастомоза, холедохоеюноанастомоза и реже накладывается холецистоеюноанастомоз. Кроме выбора варианта билиодигестивного анастомоза, имело важное значение определение расстояния между анастомозами, которое лимитировано расположением культи гепатохоледоха и культи ПЖ [1].

Продолжение на стр. 44.

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Методики оперативных вмешательств

Продолжение. Начало на стр. 42.

Использование желчного пузыря для наложения билиодигестивного соустья считаем нецелесообразной и в ряде случаев порочной методикой. Длительно существующий при такой методике замедленный желчеотток через пузырный проток и желчный пузырь приводит к формированию сладжей и конкрементов в желчном пузыре и печеночных протоках, приступам холангита, которые мы наблюдали у 3 больных, что и потребовало повторных операций с выполнением холецистэктомии, гепатиколитотомии, наложения гепатикоеюноанастомоза.

У большинства больных, как поступающих с признаками желчной гипертензии, так и без признаков желчной гипертензии, но с достаточной шириной гепатикохоледоха (более 7–8 мм), выполнялась холецистэктомия, наложение билиодигестивного анастомоза в объеме холедохоеюноанастомоза или гепатикоеюноанастомоза. Показаниями к выполнению холедохоеюноанастомоза явились наличие небольшой опухоли в области БСДК и головки ПЖ, отсутствие увеличенных лимфоузлов в области гепатодуоденальной связки, наличие псевдотуморозного головчатого панкреатита. Показаниями к выполнению гепатикоеюноанастомоза и более проксимальной резекции гепатикохоледоха явились: опухоли в области головки поджелудочной железы более 4 см, наличие опухоли дистального отдела холедоха [1].

Короткое расстояние между двумя прецизионными анастомозами приводит к высокому риску развития их несостоятельности, особенно в условиях послеоперационного пареза при одновременном выделении достаточно больших объемов панкреатического сока и желчи.

При мягкой, «сочной» ПЖ и большом риске развития послеоперационного панкреатита, частичной или полной несостоятельности ПЕА нами предложено «выпускать» более свободной петлю тонкой кишки длиной 15–17 см для наложения гепатикоеюноанастомоза ниже поворота ее в сторону брыжеечного «окна». Такой вариант расположения гепатикоеюноанастомоза создает лучшие условия для оттока желчи, снимая напряжение с начальной анастомотической петли кишечника в зоне панкреатоеюноанастомоза (рис. 14).

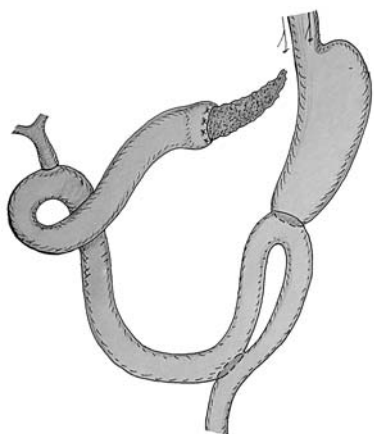


Рис. 14. Модифицированный вариант реконструктивного этапа ПДР с увеличением расстояния между ПЕА и гепатикоеюноанастомозом

Выбор метода резекции желудка при ПДР. Наиболее частые применяемые варианты резекции желудка при ПДР: резекция 1/2 желудка, антрумэктомия (гемиянтрумэктомия) в сочетании с ваготомией, пилоросохраняющая ПДР.

Одним из наиболее частых осложнений ПДР является послеоперационный гастростаз, особенно после пилоросохраняющих ПДР. Причинами гастростаза после ПДР явились: «веретенообразная» деформация мобилизованного выходного отдела желудка при наложении гастроеюноанастомоза, любой перифокальный инфильтрат вследствие просачивания панкреатических ферментов в окружности ПЕА, затянувшийся выраженный парез культи желудка, особенно при одновременной ваготомии. В нашей клинике чаще применяется резекция 1/2 желудка или экономная резекция желудка в виде антрумэктомии с селективной ваготомией.

Профилактикой рефлюкса желчи в желудок является выполнение энтероэнтероанастомоза на реконструктивном этапе ПДР, при котором хорошо разгружается приводящая петля и создается хороший отток желчи и панкреатического сока в кишечник.

Для профилактики гастростаза и нарушения пассажа по приводящей петле на реконструктивном этапе ПДР наряду с ПЕА, билиодигестивным соустьем накладывается впередиободочный гастроэнтероанастомоз без межкишечного соустья. Такое расположение гастроэнтероанастомоза позволяет максимально удалить его от влияния возможного панкреатического инфильтрата, который может развиваться из-за послеоперационного панкреатита культи ПЖ [1].

При пилоросохраняющей ПДР, перевязывая кровеносные сосуды при ПДР с сохранением привратника, хирург должен всегда помнить о многочисленных вариантах кровоснабжения ДПК для того, чтобы сохранить адекватное кровоснабжение ее культи и таким образом успешно сформировать анастомоз.

Тотальная панкреатэктомия. При распространении опухолевого процесса на перешеек и тело ПЖ, больших размерах опухоли показано выполнение тотальной панкреатэктомии. Показаниями для тотальной панкреатэктомии являются: мультифокальные локализации опухоли в железе, наличие опухолевой ткани в срезе железы при ПДР, нейроэндокринные опухоли; злокачественные муцинозные цистаденомы и внутрипротоковые папиллярно-муцинозные опухоли (IPMN) с тотальным поражением железы; рыхлый и «стеариновый» характер дистальной части железы (рис. 15–16).

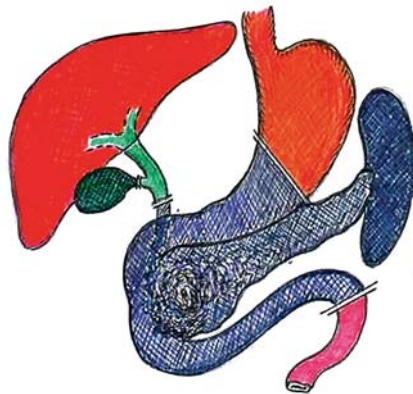


Рис. 15. Тотальная панкреатэктомия (схема операции)

Целесообразность выполнения панкреатэктомии при раке ПЖ:

- панкреатэктомия в сочетании с лимфодиссекцией является приоритетной с онкологической точки зрения;
- тенденция рака к мультицентрическому поражению железы и внутрипротоковому распространению опухоли;
- отсутствие необходимости в ПЕА, что уменьшает вероятность послеоперационных осложнений;

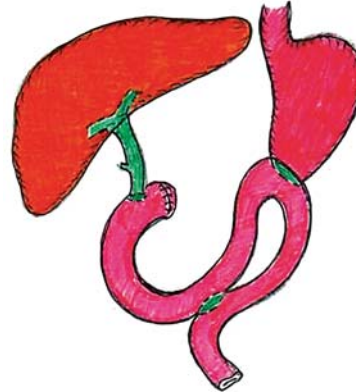


Рис. 16. Тотальная панкреатэктомия. Окончательный вид операции

— наличие резидуальной опухоли в краях резекции или локальный рецидив рака после выполненной резекции.

Операция тотальной панкреатэктомии не сложнее ПДР при условии отсутствия инвазии в сосуды брюшного ствола, так как не нуждается в наложении ПЕА, но, как правило, сопровождается спленэктомией. Объем панкреатэктомии включает удаление единым блоком большого сальника, ПЖ, ДПК, общего желчного протока, желчного пузыря, селезенки и части желудка [7, 9].

Одной из основных причин неудовлетворительных результатов панкреатэктомии является развитие в послеоперационном периоде инсулин-зависимого диабета.

Условно радикальные оперативные вмешательства. Выделяют различные варианты папиллэктомии БДС: трансдуоденальная типичная и расширенная папиллэктомия, а также эндоскопическая папиллэктомия. Эндоскопическая папиллэктомия выполняется с применением электрокоагуляции и электросварки с последующей установкой эндобилиарного стента [2, 6].

В нашей клинике применяется модифицированная методика расширенной трансдуоденальной папиллэктомии (ТДПЭ), которая выполняется при наличии или подозрении на опухолевую инвазию у основания БДС в стенку ДПК и прилежащие ткани головки ПЖ у пациентов с высоким операционным риском ПДР, высоким риском деструктивных, инфекционных и тромбоэмболических осложнений и сомнительной переносимостью более радикальной операции.

Методика расширенной ТДПЭ заключалась в более широком иссечении тканей ДПК у основания БДС с захватом до 1,5–2,0 см от БДС, иссечении прилежащих тканей головки ПЖ на глубину до 1,5–2,0 см с выделением интрапанкреатической части общего желчного протока (ОЖП) и главного панкреатического протока, пересечением и перевязкой ОЖП на уровне супрадуоденальной его части для более глубокого удаления прилежащей ткани головки ПЖ [1].

При небольших опухолях БДС и периапулярной зоны головки ПЖ выполняются методики частичной панкреатодуоденальной резекции: по Н.С. Макохе (рис. 17), В.А. Михайличенко (рис. 18), по А.А. Шалимову, В.М. Копчак (рис. 19).

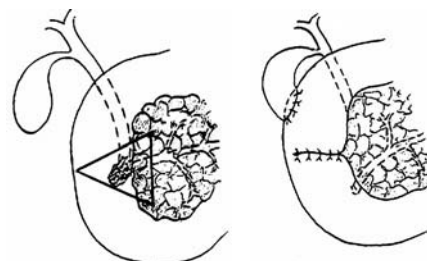


Рис. 17. Методика частичной ПДР по Н.С. Макохе

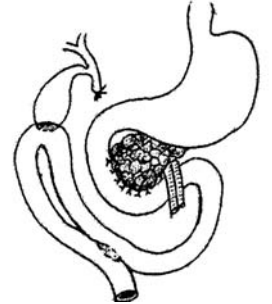


Рис. 18. Методика частичной ПДР по В.А. Михайличенко

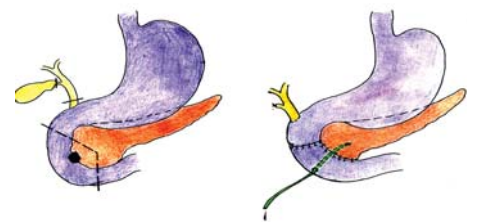


Рис. 19. Методика частичной ПДР по А.А. Шалимову, В.М. Копчак

Нами разработана методика экономной частичной верхнелокальной ПДР, которая позволяла более широко иссечь ткани ПЖ с верхним отделом нисходящей части ДПК. Затем последовательно перевязывался ОЖП, вшивался вирсунгов проток в нисходящую часть культи ДПК на стенке, выведенном наружу в виде микродуоденостомы, зашивалась наглухо культя верхней горизонтальной части ДПК, накладывался последовательно холедохоеюноанастомоз, гепатикоеюноанастомоз по Петерсону на длинной петле с энтероэнтероанастомозом по Брауну и выполнялась селективная ваготомия (рис. 20).

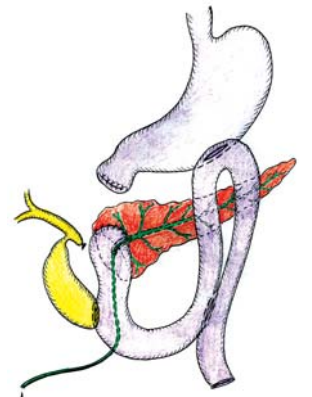


Рис. 20. Методика экономной частичной верхнелокальной ПДР (патент Украины № 20392)

Таким образом, у больных пожилого и старческого возраста при раке БДС и периапулярной зоны головки ПЖ с выраженной сопутствующей патологией и высоким периоперационным риском выполнения ПДР трансдуоденальная расширенная папиллэктомия и частичная резекция головки ПЖ являются операциями выбора [1].

Сосудистые реконструкции при ПДР. Возможность выполнения радикальной ПДР при опухолях головки ПЖ нередко лимитирована местным распространением опухоли с инвазией в ВБВ, ВВ и селезеночную вены. Вовлечение перипанкреатических сосудов в опухолевый процесс — один из важнейших критериев, определяющих потенциальную резектабельность опухоли при раке ПЖ. При этом на успешность выполнения операции влияют опыт оперирующего хирурга и его умение выполнить адекватную реконструкцию венозных сосудов, которые резецируются и удаляются вместе с опухолью. ПДР с одновременным удалением участка ВБВ, ВВ позволяет

выполнить радикальное оперативное вмешательство даже при IVa стадии рака с высокой частотой благоприятных исходов.

Дополнительная к радикальной операции резекция вены повышает шансы выполнить R0-резекцию, существенно не влияя на число осложнений, летальность и выживаемость. В зависимости от степени инвазии опухоли в стенки крупных сосудов выполняется краевая резекция, циркулярная резекция с формированием анастомоза «конец в конец», протезирование синтетическим протезом, аутопротезирование большой подкожной веной [1, 3, 8].

При частичном краевом прорастании на небольшом протяжении ВВ и ВБВ, применяется линейная (тангенциальная) резекция вены, дефект в ее стенке продольно ушивается непрерывной атравматической нитью (5-0) (рис. 21-23).

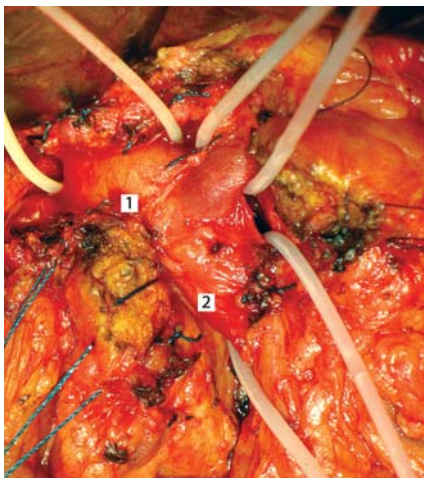


Рис. 21. Опухоль головки ПЖ прорастает воротную вену; воротная, верхнебрыжеечная, селезеночная вены взяты на турникеты (1 – зона прорастания опухоли воротной вены, 2 – воротная вена)

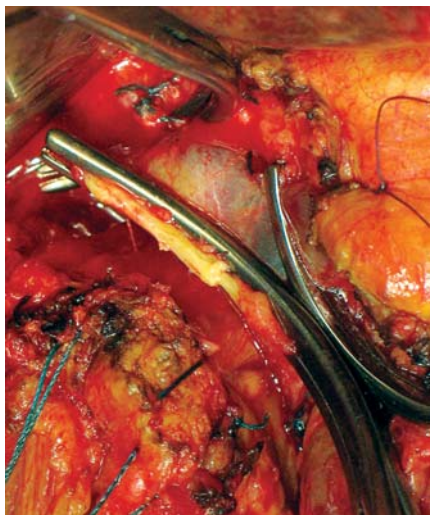


Рис. 22. Выполнена краевая резекция воротной вены (сосудистые зажимы на воротной вене, верхнебрыжеечной вене, селезеночной вене)

В случаях, когда продольное ушивание может сопровождаться чрезмерным сужением ее просвета, дефект стенки вены устраняют путем вшивания «заплатки» из стенки другой аутовены, взятой у этого же пациента. После сегментарных резекций,



Рис. 23. Сосудистый атравматический шов на воротной вене, сняты сосудистые зажимы

если расхождение (диастаз) краев пересеченной вены не превышает 2,0-4,0 см, непрерывность сосуда восстанавливают путем сшивания его концов. При дефектах, имеющих большую протяженность, для восстановления кровотока в системе ВВ используются вставки из аутовены или сосудистые протезы.

Удлинение реконструктивного этапа восстановления кровотока в бассейне воротной вены за счет технической сложности выполнения сосудистых венозных анастомозов чревато развитием ряда осложнений, самыми грозными из которых являются острый тромбоз воротной вены и некроз печени.

В нашей клинике при инвазии опухоли головки ПЖ в крупные магистральные сосуды для выполнения ПДР R0 выполнено 10 (4,7%) больным сосудистые реконструкции: венозные резекции – 9 (4,2%), артериальная резекция – 1 (0,5%) больному. Выполнены следующие венозные резекции: резекция верхнебрыжеечной вены выполнена у 2 (22,2%), линейная (тангенциальная) резекция воротной вены – у 6 (66,7%), циркулярная резекция воротной вены – у 1 (11,1%) больного. При линейной резекции воротной вены протяженность составляла от 2,0 до 4,0 см, при циркулярной резекции воротной вены выполнен анастомоз «конец в конец». У 1 больного была произведена ПДР с резекцией участка верхнебрыжеечной артерии и восстановлением кровотока путем анастомоза «конец в конец».

При выполнении ПДР с лимфодиссекцией применялись современные методы электрокоагуляции: аппарат Патона с режимами рассечения, коагуляции, сварки (ЕК 300M1), аппарат LigaSure.

Таким образом, радикальным оперативным вмешательством в лечении обструктивных заболеваний ПДЗ опухолевого генеза является ПДР, в то же время при прорастании опухоли магистральных сосудов показано выполнение R0-резекции и сосудистой реконструкции.

У больных пожилого и старческого возраста при раке БДС и периампулярной зоны головки ПЖ с выраженной сопутствующей патологией и при высоком периоперационном риске выполнения ПДР трансдуоденальная расширенная папилэктомия и парциальная резекция головки ПЖ являются операциями выбора.

Литература

- Велигоцкий Н.Н. Обструктивные заболевания органов панкреатодуоденальной зоны / Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий // Харьков: Планета-Принт, 2015. – 136 с.
- Гальперин Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева // М.: Видар, 2011. – 536 с.
- 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.
- Новые хирургические технологии в лечении злокачественных опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны / Копчак В.М., Хомяк И.В., Копчак К.В. и др. / Украинский журнал хирургії. – 2011. – № 5 (14). – С. 76-82.
- Протокол fast-track при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: первый опыт / И.Е. Хатков, А.А. Хисамов, Р.Е. Израйлов, В.В. Цвиркун // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 71-75.
- Радикальные резекции поджелудочной железы при периампулярном раке у больных старческого возраста / Лядов В.К., Егиев В.Н., Коваленко З.А. и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 96-101.
- 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.
- Timing of elective surgery as a perioperative outcome variable: analysis of pancreaticoduodenectomy / Araujo R.L., Karkar A.M., Allen P.J. et al. // HPB (Oxford). – 2014. – V. 16 (3). – P. 250-262.
- Problems of reconstruction during pancreaticoduodenectomy / Sakorafas G.H., Friess H., Balsiger B.M. et al. // Dig. Surg. – 2011. – V. 18 (5). – P. 363-369.

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Обезболивающий эффект НПВП при проведении плевродеза сравним с таковым опиатов: результаты рандомизированного клинического исследования TIME-1

При плевродезе химический раздражитель вводят в плевральную полость, что вызывает выраженное воспаление и последующее склеивание листков висцеральной и париетальной плевры. В настоящее время наиболее распространенным и эффективным методом облитерации плевральной полости при опухолевом плеврите является плевродез тальком.

Специалисты Оксфордского университета (Великобритания) провели рандомизированное контролируемое исследование III фазы TIME-1, результаты которого были опубликованы в Journal of the American Medical Association. В исследовании приняли участие 320 пациентов, нуждающихся в проведении плевродеза по причине опухолевого плеврита, из 16 больниц Великобритании, США и Канады (2007-2013). В целом 206 участникам была успешно выполнена торакоскопия и установлен плевральный катетер калибра 24 по шкале Шарьера (24F). Их рандомизировали в группу получения опиатов (n=103) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; n=103). Участников, которым не проводилась торакоскопия (n=114), подразделяли на такие подгруппы:

- установки катетера 24F и приема опиоидов (n=28);
- установки катетера 24F и приема НПВП (n=29);
- установки катетера 12F и приема опиоидов (n=29);
- установки катетера 12F и приема НПВП (n=28).

Результативность терапии оценивали на основании изменений выраженности болевого синдрома в грудной клетке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и непосредственно эффективности плевродеза в течение 3 мес, в том числе отсутствия необходимости повторного вмешательства.

Исследователи обнаружили, что по снижению выраженности болевого синдрома эффективность опиатов и НПВП существенно не различалась: средняя оценка по ВАШ составляла 23,8 vs 22,1 мм (p=0,4), хотя больным в группе НПВП чаще требовалось назначение внеплановой обезболивающей терапии – 38,1 vs 26,3% (OR 2,1; p=0,003). Также были отмечены сопоставимые показатели эффективности плевродеза у пациентов, принимавших опиаты и НПВП (20 и 23% соответственно).

Степень снижения болевого синдрома была выше среди пациентов, которым установили катетер калибра 12F (n=54), чем в группе использования катетера 24F (n=56): средний балл по ВАШ 22,0 vs 26,8 мм (p=0,04). Однако у первой группы больных были отмечены более высокие показатели неэффективности плевродеза (30 vs 24% соответственно). Более того, осложнения во время установки катетера малого калибра в грудную клетку происходили чаще, чем при использовании катетеров диаметра 24F (14 vs 24%; p=0,20).

Результаты полученного исследования не согласуются с данными руководства Британского торакального общества (British Thoracic Society – BTS), не рекомендующего использование НПВП и катетеров большого диаметра для проведения плевродеза.

Rahman N.M. et al. JAMA 2015;
DOI: 10.1001/jama.2015.16840.

Одобен препарат для лечения прогрессирующего немелкоклеточного рака легких

11 декабря 2015 г. Агентство по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение перорального ингибитора ALK-гибридного белка алектиниба (Alecensa) для лечения прогрессирующего метастатического немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Препарат показан больным прогрессирующим НМРЛ, которые не переносят или плохо реагируют на терапию другим ингибитором ALK – кризотинибом (Xalkori).

Доля рака легкого в структуре онкопатологии – около 12%. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute – NCI), в течение 2015 г. диагноз рака легкого был установлен 221 200 пациентам, заболевание обусловило около 158 тыс. летальных исходов. ALK – киназа анапластической лимфомы. Алектиниб ингибирует активные центры тирозинкиназы ALK даже при наличии мутации, ответственной за развитие резистентности к кризотинибу.

Одобрение FDA основано на результатах двух исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность применения препарата у больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ с прогрессированием заболевания после терапии кризотинибом. По результатам первого испытания у 38% больных прием алектиниба сопровождался объективным ответом, медиана продолжительности которого составила 7,5 мес. Во втором исследовании объективный ответ был зарегистрирован у 44% пациентов; медиана его продолжительности составила 11,2 мес. Помимо этого, у 61% участников испытаний, имевших метастатическое поражение головного мозга, был зафиксирован полный или частичный ответ со стороны опухолевых очагов указанной локализации; он сохранялся в среднем в течение 9,1 мес.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе исследований, были слабость, запор, периферические отеки, мышечная боль. Среди серьезных побочных реакций, связанных с применением алектиниба, – повышение уровня печеночных ферментов, тяжелая пневмония, увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови, брадикардия и выраженное повреждение мышечной ткани.

Препарат выпускает компания Genentech, входящая в состав Roche.

Как лучше всего защитить некурящих людей от воздействия табачного дыма?

Безопасного уровня воздействия табачного дыма не существует, и комплексные законы, направленные на создание бездымной среды, остаются единственным эффективным способом устранения рисков, связанных с курением. Чтобы правильно отразить влияние этого в целом действенного законодательства, соответствующие показатели необходимо измерять строго в нужное время, а не преждевременно. В выпущенном ЕРБ ВОЗ кратком обзоре фактических данных «Как лучше всего защитить некурящих людей от воздействия табачного дыма?» оценивается влияние правительственных мер, направленных на создание бездымной среды, в девяти государствах Европейского региона, которые внедрили комплексные антитабачные программы.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что широкая общественность одобряет комплексные меры по созданию бездымной среды, и следствием такой повсеместной поддержки является высокий уровень соблюдения законодательства. Внедрение комплексных правительственных мер по созданию бездымной среды можно считать еще одним шагом на пути к воплощению в жизнь концептуального видения, изложенного в Ашхабадской декларации, призывающей сделать Европейский регион свободным от табака.

Защита от воздействия табачного дыма является также одним из ключевых обязательств, предусмотренных статьей 8 Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака и рекомендациями в отношении ее реализации. Чтобы выполнить требования этой статьи, страны Европейского союза должны предпринять ряд дополнительных действий.

Краткий обзор фактических данных «Как лучше всего защитить некурящих людей от воздействия табачного дыма?» доступен по адресу: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2015/evidence-brief-how-can-we-best-protect-non-smokers-from-exposure-to-tobacco-smoke2>

Подготовила **Ольга Татаренко**

А.А. Машуков^{1,2}, А.Н. Згуря², А.А. Биленко, В.Г. Дубинина¹, О.В. Лукьянчук^{1,2}, А.Г. Лурия²,
Одесский национальный медицинский университет¹, КУ «Одесский областной онкологический диспансер»²

Новый взгляд на статистический феномен Уилла Роджерса при раке желудка

Под феноменом Уилла Роджерса чаще всего понимают существование так называемых прыгающих или перепрыгивающих этапы регионарных метастазов при раке желудка (РЖ). Существование феномена «перепрыгивания» при РЖ, доказанное многими исследователями [1, 2], делает биопсию сигнального лимфоузла малоэффективной. Поэтому на первое место при РЖ выходит не определение сигнального лимфоузла для данного этапа регионарного метастазирования, а выполнение профилактической биопсии максимального количества близлежащих лимфоузлов – профилактическая лимфатическая диссекция.

Закономерности прогрессирования рака грудной железы и некоторых других злокачественных опухолей подчиняются концепции Холстеда: распространение опухолевых клеток по лимфатическим этапам происходит постепенно, поэтапно, последовательно. Прорыва этапа не происходит, опухолевые клетки должны полностью освоить предыдущую метастатическую нишу, чтобы подготовить следующую и двигаться дальше. Не может быть поражен следующий локорегионарный этап, если до этого не был освоен предыдущий. Поэтому при удалении какого-либо сигнального коллектора или сигнального лимфатического узла и негативном патоморфологическом ответе дальнейшее расширение объема диссекции считается нецелесообразным.

В литературе выделено четыре направления лимфогенного метастазирования при РЖ (А.В. Мельников, 1960), каждый из которых имеет четыре этапа, или шага.

I направление: отток лимфы происходит из большой кривизны пилорического отдела, а также из прилегающих передней и задней стенок. Этапы метастазирования: а) желудочно-ободочная связка; б) ретропилорические узлы; в) брыжейка начальной части тонкой кишки; г) забрюшинные лимфатические узлы (парааортальные).

II направление: лимфоотток из малой кривизны пилорического отдела и прилегающих передней и задней стенок. Этапы метастазирования по малой кривизне: а) по ходу правой желудочной артерии; б) печеночно-двенадцатиперстная связка; в) непосредственные ворота печени; г) лимфатические узлы внутри печени.

III направление: отток лимфы из тела желудка, кардиального отдела малой кривизны, медиальной части свода желудка. Этапы метастазирования: а) малый сальник; б) желудочно-поджелудочная связка; в) забрюшинные надпанкреатические и парааортальные лимфатические узлы; г) средостенно-параэзофагеальные узлы выше диафрагмы.

IV направление: отток лимфы из вертикального отдела большой кривизны, прилегающих передней и задней стенок, значительной части свода желудка. Этапы метастазирования: а) желудочно-ободочная связка; б) желудочно-селезеночная связка; в) ворота селезенки; г) селезенка.

В связи с особенностями метастазирования считается, что определение стадии опухоли затруднено при удалении менее 16 лимфатических узлов при онкологических операциях на желудке. Адекватное стадирование может быть некорректным даже при радикальном объеме диссекции (D2) по причине математического закона Уилла Роджерса [1, 2], который в приложении к РЖ означает наличие метастазов, «прыгающих» или «перепрыгивающих» один из этапов лимфогенного метастазирования.

Интересно, что изначально феномен Уилла Роджерса не имел никакого отношения к миграции стадии при РЖ и к медицине вообще. Он касался кажущегося парадокса (фокуса), заключающегося в том, что перемещение численного элемента из одного множества в другое может увеличить среднее значение обоих множеств.

Для лучшей иллюстрации этого распространенного явления рассмотрим два множества X и Y:

$X = \{1, 2, 3, 4\}$,
 $Y = \{5, 6, 7, 8, 9\}$.

Среднее арифметическое элементов из множества X равно 2,5, из множества Y – 7.

Однако, если число 5 переместить из Y в X, получится:

$X = \{1, 2, 3, 4, 5\}$,
 $Y = \{6, 7, 8, 9\}$.

Соответственно, среднее значение элементов множества X повысится до 3, а среднее значение элементов Y – до 7,5.

Название данного феномена основывается на цитате, приписываемой американскому комику Уиллу Роджерсу [3]: «Когда оклахомцы покинули Оклахому и переехали в Калифорнию, то повысили средний интеллект обоих штатов». Реальный пример феномена Уилла Роджерса заключается в медицинском понятии «изменение состояния», суть

которого состоит в следующем: улучшение методов диагностики какого-либо заболевания приводит к изменению состояния части населения со «здоровый» на «больной». Поскольку люди на самом деле нездоровы, удаление их из популяции «здоровых» повышает средний показатель здоровья этой группы. Добавление их в другое множество также повышает средний показатель здоровья в этой группе [1].

Соответственно, при проведении систематизации онкологических больных в одной и той же группе (например, с помощью VI и VII издания классификации TNM – в дальнейшем TNM VI и TNM VII) закономерно произойдет переход части больных из одной стадии в другую.

А это, в свою очередь, способно изменить показатели выживаемости, казалось бы, одной и той же группы больных. Интерес к данному явлению подогревается многогранностью его приложения к статистическим данным, касающимся РЖ и обсуждению этой тематики в общем.

Так, Sumin Chae и соавт. сравнили эффективность TNM VII с VVI, как фактора прогноза при РЖ, и показали, что численность пораженных лимфатических узлов является главным прогностическим фактором. Исследование проводилось с целью оценить рациональность применения классификации TNM VII по сравнению с предшествующей [7]. Было проанализировано 295 больных, включенных в исследование в течение четырех лет. В соответствии с седьмой редакцией UICC пятилетняя кумулятивная выживаемость для N0, N1, N2, N3a и N3b составила 89,7; 73,6; 54,9; 23,1 и 5,4% соответственно ($p=0,0001$).

При использовании унивариантного анализа сделано заключение, что N-классификация TNM VI и TNM VII UICC/AJCC системы стадирования, T-классификация TNM VII UICC системы стадирования, размер и локализация опухоли, а также гистология, были достоверно ассоциированы с общей выживаемостью при РЖ. В то же время регрессионный многофакторный пропорциональный анализ по Коксу (multivariate Cox's proportional analysis) показал, что N-классификация TNM VII UICC являлась независимым прогностическим фактором вместо N-классификации TNM VI UICC ($p=0,0001$).

N1 в TNM VI означает поражение метастазами 1-6 регионарных лимфатических узлов, в то время как N1 в TNM VII – поражение регионарными метастазами 1-2 регионарных лимфатических узлов. Это означает, что T1N1M0 в TNM VI и T1N1M0 в TNM VII – уже не одно и то же, и выживаемость этих двух групп будет разной. Таким образом, часть больных, ранее классифицируемых так, теперь окажется в другой стадии заболевания, соответственно, изменятся и показатели статистики. Это те самые «оклахомцы» Уилла Роджерса, переехавшие в Калифорнию:

$$N1 \setminus TNM VII: 1-2 \text{ мЛУ} \rightarrow \begin{cases} N1 \setminus TNM VI: 1-6 \text{ мЛУ} \\ N2 \setminus TNM VII: 3-6 \text{ мЛУ} \end{cases}$$

Подводя итоги, можно сказать, что изучаемый феномен существует как бы в трех измерениях, трех смыслах.

Сэр Роберт Малдон, один из премьер-министров Новой Зеландии, знаменит фразой: «Новозеландцы, эмигрирующие в Австралию, повышают IQ обеих стран». Миграция пациентов в другую стадию при иной системе классификации является реально существующим событием. В частности, Daniele Marrelli назвал это явление «сдвигом» (shift) стадии [4].

Говоря о феномене миграции больных из стадии в стадию при разной классификации в одной и той же группе, необходимо привести пример из литературы.

Shiro Kikuchi и соавт. [6] исследовали 609 пациентов с распространенным РЖ, которые перенесли расширенные лимфодиссекции. При сравнении эффективности классификаций TNM VII и VI с точки зрения прогноза при РЖ не выявлено отличий в показателях 5-летней выживаемости. Исследователи делают вывод о том, что классифицирование



больных по TNM VII и JCGC 14-й редакции не всегда превосходит TNM VI для определения прогноза после радикального хирургического лечения при распространенной стадии РЖ. Расширенные лимфодиссекции могут быть эффективны для N0-N3a, но никак не для N3b и M1 стадий TNM VII и JCGC 14-й редакции.

В нашем исследовании миграция подгрупп больных РЖ из одной стадии в другую, связанная с изменением системы стадирования, приводила к снижению риска смерти на 17% для II и на 55% – для III стадии. Сравнение продолжительности жизни больных РЖ в группах T4aN3aM0 (бывшая T3N2M0 по TNM VI) и T4bN3M0 (T4N2M0 по TNM VI) стадий выявило достоверность отличий в выживаемости, которая составила соответственно $p=0,00146$ и $p=0,0137$; соотношение рисков – 1,12 и 1,11.

Таблица 1. Достоверность отличий выживаемости больных РЖ, стратифицированных по стадиям в соответствии с требованиями различных систем стадирования TNM

TNM VI	TNM VII	Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера	
		1-я группа рандомизации	2-я группа рандомизации
I стадия	I стадия	Группы оказались малочисленными	
II стадия	IIb стадия	p=0,14 >0,05, n=21	p=0,037 <0,05, n=20
	IIa стадия	p=0,054 >0,05, n=4	p=0,66 >0,05, n=5
IIIa стадия	IIIa стадия	p=0,019 <0,05, n=14	p=0,0071 <0,05, n=12
IIIa стадия		p=0,002 <0,05, n=14	p=0,0056 <0,05, n=13
IIIa стадия		p=0,00025 <0,05, n=6	p=0,0001 <0,05, n=12
IIIb стадия	IIIb стадия	p=0,0001 <0,05, n=6	p=0,0001 <0,05, n=27
IV стадия	IIIc стадия	p=0,0001 <0,05, n=21	p=0,0001 <0,05, n=18
	IIIc стадия	p=0,01 <0,05, n=21	p=0,0002 <0,05, n=18
	IIIc стадия	p=0,04 <0,05, n=21	p=0,0003 <0,05, n=11
	IIIc стадия	p=0,0001 <0,05, n=10	p=0,0001 <0,05, n=10

Различные показатели выживаемости в одной и той же подгруппе (стадированной по разным TNM системам) объяснялись тем, что численность больных в одной и той же TNM-подгруппе была различной, то есть отмечали сдвиг или миграцию больных из одной подгруппы в другую. Ожидалось, что отличий между подгруппами не будет, поскольку это одни и те же больные. Однако при различных системах стадирования зафиксированы статистически достоверные отличия показателей выживаемости. Из 16 проведенных оценок только в 3 случаях отмечены сравнимые значения выживаемости больных: T3N1M0 (VI) и T4aN2M0 (VII), T4N1M0 (VI) и T4bN2M0 (VII), а также T4N2M0 (VI) и T4bN3M0 (VII) ($p>0,05$).

За последние 10 лет онкологические и хирургические стационары пережили переход от IV к V, а со временем к VI и VII изданию Международной классификации TNM. Мог ли данный факт повлиять на статистику РЖ и показатели качества лечения больных? Ведь процесс занял всего 10-12 лет. Многочисленные исследования, опубликованные в иностранной и отечественной литературе, велись в различных системах исчисления, с разными переменными, например, исследования больных РЖ IV стадии теперь

Таблица 2. Отличия в выживаемости больных РЖ, стратифицированных по группам TNM			
TNM VI	TNM VII	Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера	
		1-я группа рандомизации	2-я группа рандомизации
T2aN1M0	T2N1M0 T2N2M0	Группы оказались малочисленными	
T2bN1M0	T3N1M0 T3N2M0	Группы оказались малочисленными	
T3N1M0	T4aN1M0 (n=20)	p=0,023 <0,05	p=0,00029 <0,05
	T4aN2M0 (n=25)	p=0,00239 <0,05	p=0,072 >0,05
T4N1M0	T4bN1M0 (n=22)	p=0,00468 <0,05	p=0,00326 <0,05
	T4bN2M0 (n=12)	p=0,0164 <0,05	p=0,0526 >0,05
T2aN2M0	T2N3M0	Группы оказались малочисленными	
T2bN2M0 T2bN3M0	T3N3M0	Группы оказались малочисленными	
T3N2M0	T4aN3M0 (n=14)	p=0,0147 <0,05	p=0,00018 <0,05
T3N3M0		p=0,0002 <0,05	p=0,0002 <0,05
T4N2M0	T4bN3M0 (n=24)	p=0,063 >0,05	p=0,0137 <0,05
T4N3M0		p=0,00056 <0,05	p=0,0001 <0,05

корректно сравнивать не только с IV, но также с IIIa, IIIb, IIIc и даже IIb стадиями.

Приводим некоторые отличия между TNM VI и TNM VII.

1. Разделение индекса T1 на T1a и T1b стадии прогрессирования первичной опухоли.
 2. Разделение фенотипа опухоли T4 на T4a и T4b стадии.
 3. T2a и T2b индексы теперь отсутствуют, вместо них введены IIa и IIb стадии.
 4. Цифровые значения индексов T и N приобрели новые качественные значения, о чем будет сказано ниже.
 5. Значения индекса N3 теперь разделены на N3a и N3b.
 6. Пересмотру подверглись стадии РЖ, например, IV стадия теперь означает исключительно наличие отдаленных метастазов, III стадия разделена на три подстадии: a, b, c.
 7. Те TNM-сочетания, которые ранее означали одну стадию, теперь означают другую:
T1N1M0 (VI) = T1a,bN2M0 (VII)
T2aN1M0 (VI) = T2N2M0 (VII)
T2bN1M0 (VI) = T3N2M0, T3N1M0 (VII)
T3N1M0 (VI) = T4aN1M0, T4aN2M0 (VII)
T4N1M0 (VI) = T4bN2M0 (VII)
T1N2M0 (VI) = T1a,bN3aM0 (VII)
T2aN2M0 (VI) = T2N3aM0 (VII)
T2bN2M0 (VI) = T3N3aM0 (VII)
T3N2M0 (VI) = T4aN3aM0 (VII)
T4N2M0 (VI) = T4bN3aM0 (VII)
T2bN3M0 = T3N3bM0 (VII)
T3N3M0 (VI) = T4aN3bM0 (VII)
- Почти без изменений остались:
- TisN0M0 (VI) = TisN0M0 (VII)
 - T1N0M0 (VI) = T1a,bN0M0 (VII)
 - T1N1M0 (VI) = T1a,bN1M0 (VII)
 - T1N3M0 (VI) = T1a,bN3bM0 (VII)
 - T2aN1M0 (VI) = T2N1M0 (VII)
 - T2aN3M0 (VI) = T2N3bM0 (VII)
 - T4N1M0 (VI) = T4bN1M0 (VII)
 - T4N3M0 (VI) = T4bN3bM0 (VII)

S.S. Kim и соавт. [8] из университетского колледжа в г. Сеуле (Южная Корея) при проведении ретроспективного анализа 266 больных РЖ, прооперированных в 2000-2009 гг., выявили отсутствие отличий в показателях выживаемости больных, классифицированных по TNM VII: между стадиями IIa и IIb, IIb и IIIa, и IIIa и IIIb (70 vs 71%, p=0,530; 71 vs 80%, p=0,703; 80 vs 75%, p=0,576, соответственно), хотя соответствующие статистические отличия в 5-летней кумулятивной выживаемости были выявлены среди групп, выделенных по TNM VI. Так, при анализе групп по TNM VII 5-летняя выживаемость не отличалась между T2 и T3 (86% vs 82%, p=0,655), а также между N1 и N2, N3a и N3b (79 vs 81%, p=0,506; 41 vs 17%, p=0,895, соответственно). Исследователи делают вывод, что TNM VII имеет худшие возможности для определения прогноза у больных РЖ в сравнении с TNM VI.

Daniele Marrelli и соавт. [9] проанализировали 2090 больных с некардиальным РЖ, которые были прооперированы в период 1991-2005 гг. Для сравнения симулирована оценка всех этих больных по TNM VII. Были прослежены изменения в распределении больных РЖ по стадиям в TNM VI и TNM VII. Во многом благодаря сдвигу большого количества случаев из Ib в стадию IIa, а также из IIIa и IV стадий в стадии IIIb и IIIc канцерзависимая 10-летняя выживаемость составила 53±1%. Прослежены достоверные различия по критерию T (T2 vs T3, p<0,001) и N (N1 vs N2, p<0,001). Уровень выживаемости подгруппы N3a (7-15 пораженных лимфатических узлов) был существенно выше по сравнению с N3b (>15 пораженных лимфоузлов; p<0,001). Стадии Ib и IIa по TNM VII продемонстрировали аналогичный прогноз, в то время как между другими подгруппами были выявлены достоверные отличия. Анализ категорий внутри стадий TNM VII показал неоднородность

уровней выживаемости в стадиях IIb, IIIb и IV. Сделан вывод о том, что TNM VII для некардиального РЖ демонстрирует подгруппы больных с неодинаковым прогнозом, причем распределение по стадиям и выживаемость пациентов существенно изменились по сравнению с TNM VI.

Возможно ли, используя теорию вероятности, в том числе статистический анализ вероятности по методике Кокса, спрогнозировать частоту феномена «прыгающих» метастазов при РЖ? Отметим, что в процессе хирургического лечения РЖ этот феномен выявляется не всегда (наиболее удаленные коллекторы не могут быть иссечены во всех случаях). Попыткой ответить на этот вопрос стало исследование, проведенное на базе абдоминального онкохирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Материалы и методы. Всего в наше исследование было включено 188 пациентов, оперированных по поводу РЖ в период 2007-2011 гг. Это были только радикально или условно радикально прооперированные больные, (120 мужчин и 68 женщин). Средний возраст составил 60,6±10,5 лет.

В общей сложности больным выполнены 126 гастрэктомий и 62 дистальных субтотальных резекции. Гастрэктомии выполнялись по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоюноанастомоза с межишечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием позадиободочного гастрозентероанастомоза по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера-Финстерера.

Изучалась продолжительность жизни больных РЖ, вошедших в исследование. Информация о продолжительности жизни была получена из Областного канцер-регистра, обновление данных которого осуществлялось 1 раз в 3 мес. Далее составлялись таблицы продолжительности жизни для каждой группы, стадии и использованного метода лечения. Выживаемость изучалась при помощи построения модели регрессии пропорциональных интенсивностей рисков Д.Р. Кокса (1972) по формуле:

$$h_i(t) = h_0(t) \times e^{b_1 X_{i1} + b_2 X_{i2} + b_3 X_{i3} + \dots + b_n X_{in}}$$

где $h_0(t)$ – исходная опасность;
 $b_1 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии;
 $X_1 \dots X_n$ – прогностические факторы.
Когда $b=0$, отношение опасности равно 1.

Наблюдения были цензурированы: для тех больных РЖ, с кем удавалось поддерживать контакт, цензор =0, если же больной умирал, цензор =1. При анализе выживаемости изучалась частота события во времени – медиана выживаемости больных. Точкой отсчета являлась дата операции, шкала времени (продолжительность жизни больных, мес), событие (смерть больного).

Областной канцер-регистр является примером цензурированной выборки, то есть выборки, которую необходимо математически проанализировать, но которая в силу объективных и субъективных причин не содержит полной информации. Метод Каплана-Майера, как и метод построения таблиц дожития и другие методы, имеет дело с цензурированными выборками. У него всего один недостаток: он не позволяет оценить достоверность различий между двумя кривыми выживаемости.

Стандартно учитывалось правое цензурирование – уход больного из-под наблюдения либо смерть от других причин и левое отсечение – неравномерность включения больных в исследование (больные включались в исследование в 2007, 2008, 2009 и т.д. годах). При построении графиков шкала Y включала процент выживших больных S, а шкала X – месяцы наблюдения. Преимущество модели по Коксу заключается в возможности добавления ковариант, отсутствии необходимости корректно стратифицировать группы, обосновывать правильность стратификации, как в логранговой (метод логистической регрессии) и каплан-майеровской математических моделях.

Таблица 3. Группы, где другая система классификации давала статистически значимые отличия выживаемости больных РЖ, стратифицированных по TNM			
TNM VI	TNM VII	Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера	
		1-я группа рандомизации	2-я группа рандомизации
T3N1M0	T4aN1M0 (n=20)	p=0,023 <0,05	p=0,00029 <0,05
	T4aN2M0 (n=25)	p=0,00239 <0,05	p=0,072 >0,05
T4N1M0	T4bN1M0 (n=22)	p=0,00468 <0,05	p=0,00326 <0,05
	T4bN2M0 (n=12)	p=0,0164 <0,05	p=0,0526 >0,05
T4N2M0	T4bN3M0 (n=24)	p=0,063 >0,05	p=0,0137 <0,05
T4N3M0		p=0,00056 <0,05	p=0,0001 <0,05

Итак, по численности критерию сравнения соответствовали: группа T3N1M0 TNM VI сравнивалась с двумя соответствующими TNM VII.

T3N1M0	T4aN1M0 (n=20)
	T4aN2M0 (n=25)

T4aN1M0 TNM VII (n=20) p=0,023 <0,05 p=0,00029 <0,05
T4aN2M0 TNM VII (n=25) p=0,00239 <0,05 p=0,072 >0,05.

Как видно, независимо от вида рандомизации при переходе из одной классификации в другую больные имели различную выживаемость. А это означает, что так называемое изменение состояния произошло везде, кроме одного случая: p=0,072 >0,05. Таким образом, феномен имел место там, где T4N1M0 TNM VI прошла сравнение с 2-мя группами TNM VII.

T4N1M0	T4bN1M0 (n=22)
	T4bN2M0 (n=12)

T4bN1M0 TNM VII (n=22) p=0,00468 <0,05 p=0,00326 <0,05
T4bN2M0 TNM VII (n=12) p=0,0164 <0,05 p=0,0526 >0,05

То же самое имело место и в другой группе (n=34), где в результате миграции из стадии в стадию продолжительность жизни больных, перенесших радикальное лечение, менялась. Лишь в одном вычислении из трех сравнение показало отсутствие перемен: p=0,0526 >0,05.

Другие группы были сравнительно малочисленны для подобного рода сравнений, кроме отраженных в таблице:

T3N2M0	T4aN3M0 (n=14)
T3N3M0	
T4N2M0	T4bN3M0 (n=24)
T4N3M0	

Группы T3N2M0 и T3N3M0, стадированные по TNM VI здесь, согласно всем нововведениям, теперь соответствуют группе T4aN3M0 по классификации TNM VII.

Напомним, что точный критерий Фишера F и критерий согласия Пирсона χ^2 могут быть использованы для сравнения групп всего с 2-мя членами. При этом цифровые значения в такой таблице при использовании χ^2 не могут быть менее 5. В нашей таблице числовые значения выглядели так:

T4aN1M0 (n=20)
T4aN2M0 (n=25)
T4bN1M0 (n=22)
T4bN2M0 (n=12)
T4aN3M0 (n=14)
T4bN3M0 (n=24)

Сравнение производилось с группой TNM VI, имевшей подобные цифровые значения численности групп.

Феномен Уилла Роджерса прослеживался вне зависимости от группы рандомизации: p=0,0147; p=0,00018; p=0,0002; p=0,0002. Две группы рандомизации позволяют верифицировать различия с наибольшей вероятностью.

В одной рандомизированной группе TNM VI в случае перехода части больных из T4N2M0 в T4bN3a,bM0 TNM VII (p=0,063) «изменения состояния» не произошло. Только в этой ситуации введение TNM VII не повлияло на выживаемость больных РЖ. В остальных случаях искомый феномен наблюдался и был верифицирован. Численность групп больных была достаточной для оценки.

Следующим способом проверки подлинности нашей гипотезы о переходе больных из одной классификации в другую явилась попытка сравнения их выживаемости в зависимости от стадии. Для этого произведено математическое сравнение аналогичных по описанию стадий, как это зафиксировано в классификациях.

В таблице приводится обобщенное сравнение графиков выживаемости больных РЖ, классифицированных по TNM VI и TNM VII, которые также еще были рандомизированы. Сами графики не приведены для упрощения восприятия всего массива информации.

Таблица 4. Группы, где другая методика стадирования давала статистически значимые отличия выживаемости больных РЖ, стратифицированных по стадиям			
TNM VI	TNM VII	Диапазон отличий выживаемости больных РЖ, F test, точный критерий Фишера	
		1-я группа рандомизации	2-я группа рандомизации
I стадия	I стадия	Группы оказались малочисленными	
II стадия	IIb стадия	p=0,14 >0,05, n=21	p=0,037 <0,05, n=20
	IIa стадия	p=0,054 >0,05, n=4	p=0,66 >0,05, n=5

Новый взгляд на статистический феномен Уилла Роджерса при раке желудка

Продолжение. Начало на стр. 46.

В данном случае численность больных в подгруппах оказалась более подходящей для анализа. Только в группе с первой стадией не представилось возможности проверить теоретические выводы.

II стадия	IIb стадия	
	IIa стадия	

II стадия	IIb стадия	p=0,14 >0,05, n=21	p=0,037 <0,05, n=20
	IIa стадия	p=0,054 >0,05, n=4	p=0,66 >0,05, n=5

Сравнивались II и IIb стадии с точки зрения изменения выживаемости для математической верификации реальности трансфера больных из одной группы в другую.

II стадия	IIb стадия	21-20=1
	IIa стадия	4-5=-1

Только в одном случае такая верификация была достигнута: p=0,037 <0,05, n=20, при сравнении первой рандомизированной группы, классифицированной по TNM VII. В трех остальных случаях феномен перехода отсутствовал, однако количество больных там было неудовлетворительно низким. Напомним, что статистически достоверным считалось p<0,05, что достаточно для медико-биологических исследований.

Итак, феномен Уилла Роджерса подтвердился. Статистические показатели, в том числе самый важный с точки зрения онколога — изменение выживаемости, радикально менялись.

В некоторых случаях p<0,001, в одном случае даже <0,0001 (n=71, что при условии использования точного критерия Фишера достаточно для подтверждения статистических различий). Миграция 2+1+(-6)=-3 означает обратную миграцию пациентов между группами.

То же самое наблюдалось при сравнении IIb стадии. Получены следующие математические показатели: p=0,0001 <0,05, n=6 и p=0,0001 <0,05, n=27.

IV стадия	IIIc стадия	
	IIIc стадия	
	IIIc стадия	
	IIIc стадия	

IV стадия	IIIc стадия	p=0,0001 <0,05, n=21	p=0,0001 <0,05, n=18
	IIIc стадия	p=0,01 <0,05, n=21	p=0,0002 <0,05, n=18
	IIIc стадия	p=0,04 <0,05, n=21	p=0,0003 <0,05, n=11
	IIIc стадия	p=0,0001 <0,05, n=10	p=0,0001 <0,05, n=10

Аналогичные показатели получены для перехода IV стадии в IIIc стадию (n=130). Переформатирование группы согласно TNM VII привело к радикальному изменению статистики (p=0,0001; p=0,0001; p=0,01; p=0,0002; p=0,04; p=0,0003; p=0,0001; p=0,0001). При использовании новой классификации 16 больных автоматически перешли в другую группу.

IV стадия	IIIc стадия	21-18=3
IIIc стадия	21-18=3	
IIIc стадия	21-11=10	
IIIc стадия	10-10=0.	

Интересно также сравнить группы в рамках одной и той же классификации (то, чем медицинские исследователи обычно и занимаются), определяя возможность стратифицировать больных так, чтобы имелись достоверные отличия в выживаемости между группами. Насколько TNM VI способна разделить больных РЖ на группы, достоверно отличающиеся по выживаемости? Забегая вперед, следует отметить, что на нашей выборке больных TNM VI проявила себя на качественно лучшем уровне по сравнению с TNM VII.

Таким образом, с высокой математической точностью удалось показать, что большинство групп пациентов, образованных в соответствии с TNM VI, статистически отличались. С нашей точки зрения, в этом и заключается цель создания какой-либо классификационной системы: с ее помощью должны создаваться группы, отличающиеся друг от друга по тем или иным объективным признакам. В данном случае анализировались различия в выживаемости больных РЖ: у 21 пары кривых выживаемости различия отсутствовали; у 25 пар были различия сверхвысокой мощности (p<0,01, в ряде случаев: p<0,001 и p<0,0001); у 10 пар кривых — статистически значимые различия (p<0,05).

Таблица 5. Достоверность отличий кривых выживаемости			
Отличия в выживаемости подгрупп TNM при классифицировании больных РЖ по VI редакции UICC, рассчитанные по Коксу			
Есть различия между двумя кривыми выживаемости	Нет различий между кривыми выживаемости		
	p<0,05	p<0,01	p>0,05
T2N0 → T2N1, p=0,033	T2N0 → T2N2, p=0,0088	T2N2 → T2N1, p=0,62	
T2N2 → T3N2, p=0,01	T2N0 → T3N1, p=0,00029	T2N0 → T3N0, p=0,1	
T3N2 → T3N0, p=0,039	T3N1 → T2N1, p=0,00016	T3N0 → T2N1, p=0,66	
T3N3 → T4N0, p=0,0148	T2N2 → T3N1, p=0,0005	T3N0 → T2N2, p=0,85	
T2N0 → T4N1, p=0,041	T3N0 → T3N1, p=0,0002	T4N0 → T2N1, p=0,27	
T4N2 → T2N0, p=0,028	T2N0 → T3N2, p=0,0001	T2N2 → T4N0, p=0,55	
T3N2 → T4N2, p=0,035	T3N2 → T3N1, p=0,0002	T4N0 → T3N0, p=0,13	
T4N3 → T4N1, p=0,0199	T2N0 → T3N3, p=0,0003	T3N3 → T3N2, p=0,46	
T4N3 → T2N2, p=0,0125	T3N3 → T2N1, p=0,0006	T4N0 → T3N2, p=0,12	
T4N3 → T2N1, p=0,024	T3N3 → T2N2, p=0,0002	T4N1 → T4N0, p=0,24	
	T3N3 → T3N0, p=0,00015	T3N0 → T4N1, p=0,72	
	T3N3 → T3N1, p=0,0001	T2N2 → T4N1, p=0,86	
	T4N0 → T2N0, p=0,0013	T4N1 → T2N1, p=0,94	
	T4N0 → T3N1, p=0,0001	T4N2 → T2N1, p=0,76	
	T3N3 → T4N1, p=0,00044	T4N2 → T2N2, p=0,59	
	T3N2 → T4N1, p=0,0092	T4N2 → T3N0, p=0,49	
	T4N1 → T3N1, p=0,0001	T4N2 → T4N0, p=0,48	
	T4N0 → T2N0, p=0,0013	T4N1 → T4N2, p=0,5	
	T2N2 → T3N2, p=0,0057	T4N3 → T4N0, p=0,35	
	T4N2 → T3N1, p=0,0001	T4N3 → T3N3, p=0,23	
	T4N2 → T3N3, p=0,0032	T4N3 → T3N2, p=0,68	
	T4N0 → T2N0, p=0,0013		
	T4N3 → T3N1, p=0,0001		
	T4N3 → T3N0, p=0,0086		
	T4N3 → T2N0, p=0,0002		

Таблица 6. Взаимодействие стадий и достоверность различий выживаемости подгрупп TNM при классифицировании больных РЖ по VII редакции UICC		
	1 группа	2 группа
1	T4aN0 → T4aN1, p=0,23 >0,05	T4aN0 → T4aN1, p=0,88 >0,05
2	T4aN0 → T4bN0, p=0,42 >0,05	T4aN0 → T4bN0, p=0,75 >0,05
3	T4aN1 → T4bN0, p=0,71 >0,05	T4aN1 → T4bN0, p=0,87 >0,05
4	T4bN0 → T4bN1, p=0,56 >0,05	T4bN0 → T4bN1, p=0,72 >0,05
5	T4bN1 → T4aN1, p=0,84 >0,05	T4bN1 → T4aN1, p=0,60 >0,05
6	T4bN1 → T4aN0, p=0,31 >0,05	T4bN1 → T4aN0, p=0,42 >0,05
7	T4aN0 → T4aN2, p=0,12 >0,05	T4aN2 → T4bN1, p=0,61 >0,05
8	T4aN2 → T4aN1, p=0,47 >0,05	T4aN2 → T4bN0, p=0,36 >0,05
9	T4aN2 → T4bN0, p=0,28 >0,05	T4aN2 → T4aN1, p=0,29 >0,05
10	T4bN1 → T4aN2, p=0,64 >0,05	T4aN2 → T4aN0, p=0,13 >0,05
11	T4bN2 → T4aN2, p=0,46 >0,05	T4bN2 → T4aN2, p=0,45 >0,05
12	T4bN2 → T4bN1, p=0,74 >0,05	T4bN2 → T4bN1, p=0,19 >0,05
13	T4bN2 → T4bN0, p=0,89 >0,05	T4bN2 → T4bN0, p=0,99 >0,05
14	T4bN2 → T4aN1, p=0,87 >0,05	T4bN2 → T4aN1, p=0,91 >0,05
15	T4bN2 → T4aN0, p=0,61 >0,05	T4bN2 → T4aN0, p=0,66 >0,05
16	T4aN3 → T4bN2, p=0,20 >0,05	T4aN3 → T4bN2, p=0,44 >0,05
17	T4aN3 → T4aN2, p=0,21 >0,05	T4aN3 → T4aN2, p=0,87 >0,05
18	T4aN3 → T4bN1, p=0,41 >0,05	T4aN3 → T4bN1, p=0,051 >0,05
19	T4aN3 → T4bN0, p=0,73 >0,05	T4aN3 → T4bN0, p=0,39 >0,05
20	T4aN3 → T4aN1, p=0,51 >0,05	T4aN3 → T4aN1, p=0,33 >0,05
21	T4aN3 → T4aN0, p=0,96 >0,05	T4aN3 → T4aN0, p=0,21 >0,05
22	T4bN3 → T4aN0, p=0,41 >0,05	T4bN3 → T4aN0, p=0,64 >0,05
23	T4bN3 → T4aN1, p=0,89 >0,05	T4bN3 → T4aN1, p=0,89 >0,05
24	T4bN3 → T4bN0, p=0,66 >0,05	T4bN3 → T4bN0, p=0,66 >0,05
25	T4bN3 → T4bN1, p=0,96 >0,05	T4bN3 → T4bN1, p=0,54 >0,05
26	T4bN3 → T4aN2, p=0,65 >0,05	T4bN3 → T4aN2, p=0,29 >0,05
27	T4bN3 → T4bN2, p=0,59 >0,05	T4bN3 → T4bN2, p=0,93 >0,05
28	T4bN3 → T4aN3, p=0,49 >0,05	T4bN3 → T4aN3, p=0,34 >0,05

Следующим шагом стало проведение подобного анализа для TNM VII. Что будет, если тех же самых больных РЖ, оцениваемых ранее по TNM VI, классифицировать в соответствии с TNM VII? Насколько будут различаться полученные TN-группы? (Поскольку в данном случае речь шла

только о радикально прооперированных больных, критерий M=0). Для достижения максимальной чистоты эксперимента больные РЖ были рандомизированы на две группы, между которыми и проводилось дальнейшее сравнение.

Напомним, что при сравнении выживаемости больных РЖ, оцениваемых по TNM VI, удалось получить три группы, которые различались по силе достоверности отличий показателей выживаемости. Группы были разделены на 21, 25 и 10 подгрупп, в которых сравнивались кривые выживаемости по степени достоверности отличий.

Качество классификации определяется способностью математически показать отличия между группами, очень близкими по описанию «степень распространения по критерию Т» и «степень распространения по критерию N».

К сожалению, в этой же самой группе больных, классифицированных теперь уже по TNM VII, отличий в выживаемости между подобными группами выявить не удалось (табл. 6).

Вероятность выявления отличий между группами, классифицированными по TNM VII, всегда составляла менее 95%, а этого недостаточно для проведения медико-биологических исследований.

Отметим, что выполненная работа вызвана исключительно исследовательским интересом и ни в коем случае не направлена на критику различных изданий TNM-классификации. Мы надеемся, что в процессе получения большего количества материала будут прослежены новые, не менее интересные тенденции. В то же время численность группы, включенной в наше исследование (n=188), была сравнима с двумя из четырех известных подобных исследований: 295 Sumin Chae и соавт., 266 — Kim S.S. и соавт., 609 — Shiro Kikuchi и соавт. и 2090 больных Daniele Marrelli и соавт.

Таким образом, в онкологии феномен Уилла Роджерса проявляет себя в трех измерениях, в трех смыслах. В привычном узком смысле он связан с наличием «перепрыгивающих», биологически агрессивных «проникающих» метастазов. Перед нами замечательный пример того, какой несовершенной может быть система стадирования при раке вообще и при РЖ в частности. «Прыгающие» (или «минующие» — skipping) лимфотропные метастазы приводят к разнородному описанию критерия N, и, соответственно, невыполнению большего объема лимфодиссекции и дальнейшей терапии. Хотя, что первично в данном случае — яйцо или курица? — неадекватное стадирование или выбранный объем лимфатической диссекции?

В более широком смысле феномен Уилла Роджерса приводит к перемещению больных из одной стадии/группы исследования в другую при изменении способа классификации. Он противоречит опыту наблюдателя, поскольку перемещение хотя бы одного числа из большого множества в другое приводит к изменению показателей в группах. Феномен увеличивает числовое значение среднего показателя в каждом из множеств, а это означает изменение среднеквадратичного отклонения или медианы выживаемости. «Оклахомцы» Уилла Роджерса мигрируют.

Кроме того, этот феномен свидетельствует о значимости правильного распределения значений в группах. В каждом последующем издании TNM-классификации стратификация больных РЖ осуществляется по-новому. В связи с этим в проводимых метаанализах сравнение групп больных, стадированных в соответствии с различными редакциями TNM-классификации, может быть некорректным. Все это свидетельствует о том, что феномен Уилла Роджерса в онкологической науке и практике не должен оставаться незамеченным.

Литература

- Feinstein A.R., Sosin D.M., Wells C.K. (June, 1985). «The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer». *The New England Journal of Medicine*, 312 (25): 1604-8. doi: 10.1056/NEJM198506203122504. PMID 4000199.
- Sormani M.P., Tintore M., Rovaris M., Rovira A., Vidal X., Bruzzi P., Filippi M., Montalban X. (2008). «Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis». *Annals of Neurology* 64 (4): 428-433. doi: 10.1002/ana.21464. PMID 1868811. Edit
- The grapes of wrath. John Steinbeck. Herman Finkelstein Collection (Library of Congress). Publisher: New York: The Viking Press, [1939] ©1939.
- Marrelli D., Morgagni P., de Manzoni G. et al. (2012). Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg.* 255 (3): 486-491.
- Лемешко Б.Ю. Рекомендации по стандартизации. Прикладная статистика. Правила проверки согласия опытного распределения с теоретическим. Часть I. Критерии типа хи-квадрат. — М.: Изд-во стандартов. 2002. — 87 с.
- Kikuchi S., Futawata N., Sakuramoto S. et al. (2011). Comparison of staging between the old (6th edition) and new (7th edition) TNM classifications in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.*; 31 (6): 2361-2365.
- Kim S.S., Choi B.Y., Seo S.I. et al. (2011). The Comparison between 6th and 7th International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer Classification for Survival Prognosis of Gastric Cancer. *Korean J Gastroenterol.*; 58 (5): 258-263.
- Chae S., Lee A., Lee J.H. (2011). The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer*; 14 (2): 166-171.
- Marrelli D., Morgagni P., de Manzoni G. et al. (2012). Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg.*; 255 (3): 486-491.

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

Повідомлення

Квитанція

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

Анкета читателя

Здоров’я України

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

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город.....

село.....

район..... область.....

улица..... дом.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

раб.....

моб.....

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

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

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения вашей врачебной квалификации?

* 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

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Вирус папилломы человека и рак шейки матки. Цели включения ВПЧ-тестирования в цервикальный скрининг

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения: в разных странах мира он занимает 2-3-е место в структуре гинекологических онкологических заболеваний и является ведущей причиной смертности от раковых заболеваний у женщин. В настоящее время этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) в развитии рака шейки матки является доказанной. Впервые серьезные предположения о возможной роли ВПЧ в развитии РШМ были сделаны еще в середине 70-х годов XX века. Биологическим доказательством этиологического фактора ВПЧ является обнаружение вирусного генома в ядрах клеток опухоли, продукции онкобелков Е6/Е7, которые, взаимодействуя с р53 и РРВ, приводят к нарушению процессов апоптоза клетки и обеспечивают неконтролируемый рост опухоли. Это интегрированная стадия вируса, которая наступает после первичной стадии гиперпродукции вируса (эписомальной стадии). В среднем до развития РШМ проходит около 10 лет после инфицирования вирусом, поэтому прогностическая значимость отрицательных результатов ВПЧ-тестирования позволяет прогнозировать низкие риски развития РШМ на ближайшие 5-8 лет, что положено в основу увеличения интервалов повторных обследований для данной категории женщин в рамках цервикального скрининга.

Признание этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к разработке алгоритмов цервикального скрининга, включающего ВПЧ-тестирование. Результаты различных исследований показали, что ВПЧ-тестирование на 30% более чувствительно, чем цитология, для выявления ЦИН 2 и на 22% для ЦИН 3. Отрицательные результаты ВПЧ-тестирования обеспечивают лучшую прогностическую значимость в отношении прогноза развития РШМ по сравнению с нормальными результатами цитологии (традиционной/жидкостной). Однако включение ВПЧ-тестирования в цервикальный скрининг имеет и свои недостатки: в силу более низкой специфичности (особенно в молодом возрасте) данного теста повышается процент необоснованных обследований и вмешательств. Для решения вопроса повышения специфичности сегодня рекомендовано использовать тесты, позволяющие выявлять не просто инфицирование вирусом, а наличие интегрированной стадии, стадии продукции онкобелков Е6/Е7. В мире проводятся исследования по эффективности использования маркеров пролиферации p16/ki67 (иммуноцитохимического окрашивания цитологических мазков), отражающих интегрированную стадию вируса, прямого определения экспрессии онкобелков Е6/Е7, определения мРНК вируса. Перспективным является внедрение тестов, определяющих мутации генов — супрессоров опухолевого роста (CADM и Mal).

Лабораторная диагностика инфицирования вирусом папилломы человека

В настоящее время для идентификации вирусной ДНК используются различные методики гибридизации вирусной ДНК и молекулярной диагностики (в первую очередь метода ПЦР). В Украине наиболее распространенным лабораторным методом выявления ВПЧ является ПЦР-диагностика: данный метод позволяет в короткие сроки выявить факт наличия вируса, провести генотипирование и оценить вирусную нагрузку. Клиницисту необходимо знать о различиях тех или иных тестов молекулярной диагностики, чтобы иметь возможность выбрать оптимальный тест для решения той или иной клинической задачи.

Оценка наличия вирусной ДНК методом ПЦР может быть проведена в качественном или количественном формате. Качественный метод ПЦР позволяет оценить наличие или отсутствие геномного материала возбудителя и в бланке результата клиницист получает «обнаружен / не обнаружен» возбудитель. Необходимо учитывать, что данный метод ВПЧ-тестирования может быть применен для оценки наличия нескольких генотипов одновременно (без выявления конкретного генотипа) или оценки наличия конкретных генотипов, но в качественном формате (генотипирование). Выбор теста в данном случае будет зависеть от диагностических задач: для первичного скрининга достаточно провести тестирование в качественном формате наличия вируса (без генотипирования). Для оценки не просто наличия, но формирования конкретного алгоритма ведения пациента клиницисту необходимо определение конкретного генотипа, так как, например, наличие 16 или 18 генотипов определяет более высокие риски канцерогенеза и необходимость прицельного обследования. На сегодняшний день большинство имеющихся ВПЧ-тестов генотируют данные типы вируса, ответственные за 70% всех случаев РШМ. В отношении ВПЧ данный вариант ПЦР-анализа позволяет определиться с наличием инфицирования, выявить

конкретный генотип и количество имеющихся генотипов, персистенцией (в том числе и конкретного генотипа), однако не позволяет оценить вирусную нагрузку, которая играет ключевую роль в реализации канцерогенного потенциала вируса. Эти параметры возможны при проведении ПЦР-анализа в количественном формате выдачи результата. Наличие вирусной нагрузки более 3 Lg, динамика персистенции вируса с нарастанием количества будут свидетельствовать о высоком риске канцерогенеза.

Стратегии использования ВПЧ в рамках цервикального скрининга

Этиологическая роль ВПЧ в канцерогенезе и высокая диагностическая чувствительность (до 98%) ВПЧ-тестирования определили диагностическую значимость и стратегии использования данного метода в цервикальном скрининге и ведении пациенток с патологией шейки матки:

- тест для сортировки результатов цитологического исследования (традиционной или жидкостной цитологии);
 - тест первичного скрининга вместе с цитологией (традиционной или жидкостной);
 - тест первичного скрининга в рамках цервикального скрининга с последующей цитологией;
 - контроль эффективности лечения.
- При направлении на ВПЧ-тестирование и интерпретации результатов клиницисту необходимо учитывать следующие особенности данного исследования:
- на сегодняшний день 15 генотипов ВКР ВПЧ признаны этиологическими причинами развития РШМ;
 - 16 и 18 генотипы являются наиболее распространенными и встречаются в 70% плоскоклеточного РШМ и приблизительно в 90% аденокарцином;
 - при направлении на ВПЧ-тестирование в рамках оценки прогноза развития РШМ (в том числе при отсутствии изменений по данным цитологического исследования) или наличия предраковых стадий необходимо определять только генотипы ВКР. При этом, несмотря на то что генотипы 16 и 18 составляют 70% всех злокачественных поражений шейки матки, для обеспечения эффективности скрининга оптимально направлять на тесты, позволяющие выявлять и другие генотипы ВПЧ ВКР. Это обеспечит выявление остальных 30% женщин с риском развития онкологического заболевания;
 - при наличии изменений по данным визуальных методов обследования, цитологии и отрицательных результатах ВПЧ-тестирования на генотипы ВКР требуется исключение генотипов низкого канцерогенного риска, в первую очередь 6 и 11 генотипов, которые могут вызывать изменения эпителия шейки матки без злокачественного перерождения;
 - оптимальным тестом оценки риска канцерогенеза является тест, позволяющий определить конкретный генотип (один или сочетание нескольких), оценить вирусную нагрузку, выявить интегрированную стадию вируса (стадию продукции онкобелков Е6/Е7).

Инфицирование ВПЧ ВКР является необходимым, но не единственным условием канцерогенеза, поэтому при интерпретации результатов ВПЧ-тестирования в рамках цервикального скрининга необходимо учитывать возраст женщины, генотип вируса, количество выявляемых генотипов, вирусную нагрузку и ее динамику, персистенцию вируса более 12 месяцев. Все эти результаты сопоставляются с результатами других методов обследования и позволяют определить тактику ведения и лечения женщины.

Интерпретация результатов тестирования

Подтвержденное инфицирование ВПЧ ВКР позволяет отнести женщину к группе высокого риска по возможному развитию РШМ. Однако тактика ведения определяется возрастом пациентки и характером изменений, которые выявляются по данным других исследований (цитологии, кольпоскопии и диагностических проб).

В возрасте до 30 лет отмечается высокий процент инфицированных: 10-15% в возрасте 20-25 лет, 7% в 30 лет и 3-5% после 35 лет. В 80% случаев в молодом возрасте вирус самоэлиминируется в течение первого года, в 90% случаев это произойдет в течение двух лет. Поэтому данный тест в мировых протоколах используется в программах цервикального скрининга как дополнительный к цитологическому исследованию (тест сортировки) при выявлении аномальных мазков для определения тактики ведения женщины (целесообразности проведения кольпоскопии с биопсией, сроков повторного обследования). В случае выявления 16 и 18 генотипов тактика ведения более агрессивная, учитывая высокий канцерогенный потенциал данных генотипов.

Для женщин старше 30 лет диагностическая значимость выявления положительных результатов возрастает, особенно в перименопаузе/менопаузе. Это определяет место ВПЧ-тестирования в цервикальном скрининге для данной категории женщин согласно современным мировым алгоритмам: ВПЧ-тестирование рассматривается как метод первоначального исследования, самостоятельного или в комплексе с цитологическим. При этом положительный результат на ВПЧ имеет большее прогностическое значение, чем цитология: положительный результат ВПЧ-теста обуславливает необходимость более углубленного обследования пациентки, особенно при выявлении 18 типа, который ассоциируется с высокими рисками наличия аденокарциномы.

Положительный результат ВПЧ-тестирования при нормальных цитологических мазках или незначительных изменениях требует повторного обследования через 6-12 месяцев (в зависимости от данных цитологии и визуальных методов обследования). Персистенция вируса более года на фоне проводимого лечения говорит о высоких рисках развития или наличии тяжелой патологии шейки матки и определяет необходимость углубленного обследования: биопсии с последующим гистологическим исследованием. Особого внимания такое сочетание лабораторных тестов заслуживает у женщин старше 30 лет. Это обусловлено, с одной стороны, изменениями в зоне трансформации, приводящими к невозможности получения достаточного количества материала из шейки матки для цитологического исследования, с другой стороны — с возрастом процент инфицированных женщин значительно снижается, возможность персистенции увеличивается и диагностическая значимость положительного результата ВПЧ-теста значительно возрастает. В случае выявления 18 генотипа необходимо исключение аденокарциномы.

Отрицательные результаты ВПЧ-тестирования позволяют отнести женщину к низкому риску развития РШМ в ближайшие 5 лет, а при наличии патологических изменений со стороны цитологического исследования — провести дополнительное тестирование на предмет возможных других факторов развития цервикальной патологии.

Кроме того, учитывая высокую диагностическую чувствительность ВПЧ-тестирования, данный тест нашел свое место в алгоритме оценки эффективности после проведенного лечения по поводу имеющейся патологии шейки матки: мировые алгоритмы рекомендуют проводить ВПЧ-тестирование через 6 месяцев после проведенного лечения либо как самостоятельный тест, либо в комплексе с цитологическим исследованием. При этом ведущее значение для прогноза отведено ВПЧ-тесту: положительный его результат даже на фоне нормальной морфологии клеток в цитологическом мазке говорит о том, что женщина нуждается в углубленном обследовании, и свидетельствует о высоком риске прогрессирования патологического процесса в шейке матки.

Заключение

В настоящее время цитологическое исследование во многих странах мира остается основным методом скрининга РШМ: использование традиционного цитологического исследования или более чувствительной жидкостной цитологии зависит от возможностей в каждой отдельной стране. Однако, несмотря на явное преимущество и доказанную эффективность в профилактике РШМ цитологического мазка при проведении скрининговых исследований по сравнению с другими методами диагностики РШМ, цитологическое исследование имеет и существенные недостатки, которые могут усложнить работу гинеколога и повлиять на своевременность лечения. В первую очередь это недостаточная диагностическая чувствительность, обусловленная высокой зависимостью от качества полученного материала. Стремление повысить эффективность программы скрининга и признание ВПЧ этиологическим фактором развития РШМ привело к разработке молекулярных методов выявления вируса с учетом основных эффектов воздействия вируса на клетку, которые имеют более высокую диагностическую чувствительность по сравнению с цитологическим исследованием. Современные стратегии цервикального скрининга объединили эти два метода: недостаточная диагностическая чувствительность цитологического исследования компенсирована высокой диагностической чувствительностью ВПЧ-тестирования, а недостаточная специфичность последнего — высокой диагностической специфичностью цитологического метода. Клиницисту в его повседневной практике сочетание этих двух методов позволит своевременно выявить начальные, предраковые стадии и провести лечение, что даст возможность снизить заболеваемость и смертность от РШМ.

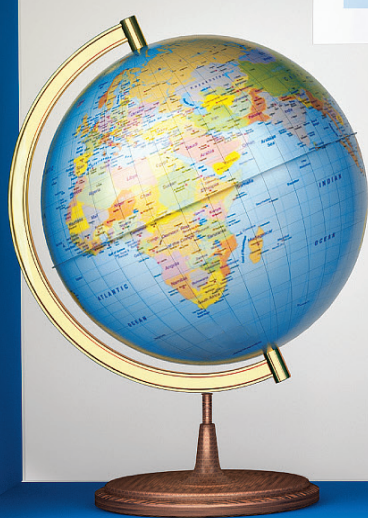


СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Кселода®

капецитабин

- **Адьювантная терапия рака ободочной кишки:**
Капецитабин — эффективная и экономически оправданная альтернатива 5-ФУ/ЛВ^{1,2}
- **Распространенный или метастатический колоректальный рак:**
XELOX — предпочтительный режим 1-й и 2-й линии терапии³
- **1-я линия терапии распространенного рака желудка:**
Режим с капецитабином следует рассматривать в качестве нового стандарта терапии⁴
- **Местнораспространенный и/или метастатический рак молочной железы:**
Значительное увеличение выживаемости пациентов после прогрессирования заболевания⁵



КСЕЛОДА®: информация о препарате

Действующее вещество: капецитабин. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг (60 таблеток), 500 мг (120 таблеток). **Механизм действия.** Производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активируется в клетках опухоли и оказывает селективное цитотоксическое действие. Сам капецитабин не оказывает цитотоксического действия, но трансформируется в цитотоксическое соединение — фторурацил (5-ФУ) в клетках опухоли. Образование 5-ФУ происходит в клетках опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора тимидин-фосфорилазы, тем самым оказывая минимальное системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма. Последовательная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает в клетках опухоли более высокие концентрации, чем в здоровых тканях. Метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся в основном с мочой — 95,5%. **Показания.** Рак молочной железы: местнораспространенный или метастатический рак молочной железы в комбинации с доцетакселом после неэффективной химиотерапии, которая включала препараты антрациклинового ряда. Местнораспространенный или метастатический рак молочной железы после неэффективной химиотерапии, которая включала таксаны и препараты антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к антрациклинам. Рак ободочной кишки, колоректальный рак. Рак ободочной кишки: адьювантная терапия. Препарат для лечения колоректального рака с метастазами. Рак пищевода и желудка: препарат первой линии для лечения распространенного рака пищевода и желудка. **Противопоказания.** Тяжелые, в том числе неожиданные реакции на лечение фторпиримидином. Гиперчувствительность к капецитабину или другому компоненту препарата, или фторурацилу. Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы. Тяжелая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Тяжелые нарушения функции печени. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают перорально, не позднее чем через 30 минут после еды, запивая водой. Монотерапия рака молочной железы, колоректальный рак, рак ободочной кишки: суточная доза составляет 2500 мг/м² поверх-

ности тела и применяется в виде 3-х недельных циклов: принимать ежедневно в течение 2 недель, после чего делают недельный перерыв. Суммарную суточную дозу препарата разделяют на 2 приема — по 1250 мг/м² утром и вечером. Интервал между дозами — 12 часов. Комбинированная терапия: рак молочной железы в комбинации с доцетакселом (75 мг/м² 1 раз в 3 недели) по 1250 мг/м² 2 раза в сутки. Рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак желудка и пищевода: в режиме комбинированной терапии начальную дозу препарата Кселода® необходимо снизить до 800-1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 2-х недель с последующим недельным перерывом или 625 мг/м² 2 раза в сутки при непрерывном применении. Общая продолжительность адьювантной терапии у пациентов с раком ободочной кишки III стадии составляет 6 месяцев. Коррекция дозы: пациенты с нарушением функции почек: клиренс креатинина 30-50 мл/мин — 75% дозы от стандартной (1250 мг/м²), клиренс креатинина <30 мл/мин — лечение необходимо прекратить. Пациенты с нарушением функции печени: легкая степень — коррекция дозы не нужна, рекомендовано тщательное наблюдение. При тяжелой степени печеночной недостаточности препарат не изучали. **Побочные реакции:** диарея, тошнота, рвота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром, кардиотоксичность, прогрессирование почечной недостаточности, тромбоз, эмболия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, высыпания, головная боль, заторможенность. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения.** При температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата (Кселода®) приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 490 от 09.08.2011). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению медицинского иммунобиологического препарата. Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/5142/01/01, № UA/5142/01/02. Дата последнего пересмотра: 15.01.2015. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. 5-ФУ/ЛВ — 5-фторурацил, лейковорин. XELOX — капецитабин, оксалиплатин.



000 «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

1. Cassidy J. et al., BJ of Cancer 2006; 94: 1122–1129.
2. Twelves C. et al., Ann. Oncol. 2010; 21: 189–224.
3. Shiroiwa T. et al., BJ oncol. 2009; 101: 12–18.
4. Kang Y.-K. et al., Ann Oncol. 2009; 20: 666–673.
5. D. Miles et al., Clin Breast Cancer 2004; 4: 273–278.