



№ 2 (43)
квітень 2016 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Онкологія



Академик НАН України,
доктор медицинских наук, профессор
Василий Чехун

Технология моноклональных антител в Украине: история, достижения, перспективы

Читайте на сторінці **30**



Заведующий хирургическим
отделением Киевского городского
онкологического центра
Николай Аникусько

Анализ современных тенденций развития реконструктивной хирургии при раке молочной железы

Читайте на сторінці **32**



Доктор медицинских наук,
профессор
Борис Маньковский

Диабет и рак

Читайте на сторінці **35**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Черенько

Зміни у підході до лікування вузлів та раку щитоподібної залози

Читайте на сторінці **36**



Доктор медицинских наук,
профессор
Николай Велигоцкий

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны. Периоперационные осложнения

Читайте на сторінці **48**

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 гастрострофагеального 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

Roche

Рош в онкологии: персонализированный подход к лечению



Персонализированная медицина*:

- Терапия направленного действия
- Определенная группа пациентов
- Правильное время

1. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин[®] (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. рег. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)
2. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2012, серт. о гос. рег. № UA/5557/02/01)
3. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/01/01)
4. Инструкция для медицинского применения 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.

ООО «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

СЕЙЧАС ВОЗМОЖНО
УМЕНЬШИТЬ
ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ*

КАК НИКОГДА
ПРЕЖДЕ¹⁻⁴



ДЖАКАВИ
руксолитиниб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ) В МИРЕ^{1, 2, 5, 6}

***Достоверно снижает проявление симптоматики болезни, уменьшает спленомегалию, улучшает показатели качества жизни и повышает выживаемость¹⁻⁴**

Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДЖАКАВИ. Важно:** перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата. **Форма выпуска:** таблетки по 5 мг, 15 мг или 20 мг руксолитиниба. **Показания к применению:** лечение заболеваний, связанных со спленомегалией, или симптомов первичного миелофиброза (также известного как хронический идиопатический миелофиброз) у взрослых пациентов, миелофиброза, который развивался на фоне истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Побочные реакции:** очень часто (>10%): инфекции мочевыводящих путей, анемия, тромбоцитопения, увеличение массы тела, нейтрофилия, гиперхолестеринемия, кровотечения (любые кровотечения, включая внутричерепные кровоизлияния, кровотечения ЖКТ, образование кровоподтеков, носовые кровотечения, кровотечения после проведения процедур, гематурию и другие кровотечения), головокружение, головная боль, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, образование кровоподтеков. Часто (1-10%): опоясывающий герпес, метеоризм, кровотечения ЖКТ, внутричерепные кровоизлияния. **Регистрационное свидетельство:** №UA/13456/01/01, №UA/13456/01/02, №UA/13456/01/03 от 13.02.2014. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Литература: 1. Kantarjian H.M. et al. Ruxolitinib for Myelofibrosis: An Update of Its Clinical Effects // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2013; 6 (13): 638-45.
2. Deisseroth et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Intermediate and High Risk Myelofibrosis // Clin Cancer Res, 2012; 18 (12): 3212-7.
3. Gottlieb J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;529-37. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.529.
4. Mughal T.I., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. Int J Gen Med. 2014; 7: 89-101.
5. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml>
6. <http://www.medscape.com/viewarticle/769960>

549945/TAS/JAK/A3/04.16/12000

В исследовании Тасигна продемонстрировала

**БОЛЕЕ РАННИЙ ОТВЕТ, БОЛЕЕ ГЛУБОКИЙ ОТВЕТ,
МЕНЬШЕ СЛУЧАЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ*
ПО СРАВНЕНИЮ С ИМАТИНИБОМ⁴⁻⁷**

Терапия препаратом Тасигна позволяет пациентам с Ph+ ХМЛ достичь более раннего и более глубокого ответа по сравнению с иматинибом, что помогает в достижении выживания без рецидивов⁴⁻⁷

*до фазы акселерации / бластного криза (ФА/БК)
Ph+ ХМЛ – хронический миелолейкоз с положительной
филадельфийской хромосомой
БМО – большой молекулярный ответ
МО – молекулярный ответ
ГМО 4.5 – глубокий молекулярный ответ (4.5 log)
ХМЛ – хронический миелолейкоз

1. Baccarani M. et al. Blood. 2013; 122 (6): 872-84.
2. Bianconi M. et al. Ann Hematol. 2015; 94 Suppl 2: 141-7.
3. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Chronic Myelogenous Leukemia. 2015 v.1.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тасигна.
5. Kantarjian H.M. et al. Lancet Oncol. 2011. (9): 841-51.
6. Larson R.A. et al. ENESTnd 5-year update: Long-term outcomes of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib versus imatinib. Poster Presentation 50th Annual Meeting ASCO; May 2014; Chicago, IL. Poster 7073.
7. Kantarjian H.M., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster presentation 54th annual meeting ASH; Dec, 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.
8. Timothy P. Hughes et al. Blood. 2014; 123: 1353-1360.

Тасигна. Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. **Важно:** перед назначением следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. **Форма выпуска:** капсулы твердые, содержащие по 150 мг или 200 мг Нилотиниба. **Показания:** Таблетки 150 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Таблетки 200 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Лечение хронической и ускоренной фазы (ФА) хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой, в случае резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая терапию иматинибом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к Нилотинибу и другим компонентам препарата. **Побочные реакции:** впервые диагностирована Ph+ ХМЛ-ХФ: Частыми (≥10%) негематологическими побочными реакциями на препарат (ПРП) были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, утомляемость и миалгия. Большинство из этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести (степень 1 или 2). Боль в верхних отделах живота, алоpecia, запор, диарея, астения, сухость кожи, мышечные спазмы, артралгия, рвота, боль в животе, периферические отеки, диспепсия и боль в конечностях наблюдались менее часто (≤10% и ≥5%) и были легкой или средней тяжести, контролируемые и в большинстве случаев не требовали снижения дозы. Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 10% пациентов. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопению (18%), нейтропению (15%) и анемию (7%). Плевральные и перикардальные выпоты независимо от причины наблюдались в 1% и <1% пациентов соответственно, принимавших препарат Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Сообщения о желудочно-кишечных кровотечениях независимо от причины получены от 2,5% пациентов. Изменение начального уровня продолжительности усредненного по времени интервала QTcF в стадии равновесия при применении Нилотиниба в рекомендованной дозе 300 мг 2 раза в сутки составляло 6 мс. В группах применения Нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки и 400 мг 1 раз в сутки продолжительность усредненного по времени интервала QTcF в равновесном состоянии составила, соответственно, 6 мс и 3 мс. Ни у одного из пациентов всех групп лечения абсолютная продолжительность QTcF не превышала 500 мс, а также не наблюдалось явлений двунаправленной желудочковой тахикардии. Удлинение QTcF, превышающее 60 мсек, зафиксировано у <1% пациентов (один – из группы лечения 300 мг 2 раза в сутки и два – из группы лечения 400 мг 2 раза в сутки). Ни в одной из групп не было пациентов с ФВЛЖ (фракцией выброса левого желудочка) <45% во время лечения или пациентов с абсолютным снижением ФВЛЖ на 15% или более. Не было сообщений о случаях внезапной смерти. **Гематологические ПРП включают проявления миелосупрессии:** тромбоцитопению (18%), нейтропению (15%) и анемию (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу. Приведенные ниже данные получены по результатам открытого многоцентрового исследования фазы II с участием пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу. Наиболее частыми (>10% в объединенной популяции пациентов с ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА) негематологическими ПРП были сыпь, зуд, тошнота, утомляемость, головная боль, рвота, миалгия, запор и диарея. Большинство этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести. Алоpecia, мышечные спазмы, снижение аппетита, артралгия, боль в животе, боль в костях, периферические отеки, астения, боль в верхних отделах живота, сухость кожи, эритема и боль в конечностях наблюдались менее часто (≤10% и >5%) и были легкой и средней тяжести (степень 1 или 2). Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 16% пациентов с хронической фазой и 10% пациентов с фазой акселерации. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопению (31%), нейтропению (17%) и анемию (14%). Менее чем у 1% пациентов, получавших Тасигна, развивались плевральные и перикардальные выпоты, а также задержка жидкости. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась менее чем у 1% пациентов. Сообщения о желудочно-кишечных кровотечениях и о кровоизлияниях в ЦНС получены относительно 1% и <1% пациентов соответственно. Интервал QTcF, превышающий 500 мсек, зафиксирован у <1% пациентов. Случаев двунаправленной желудочковой тахикардии (временной или стойкой) не наблюдалось. Прекращение лечения вследствие развития побочных явлений независимо от их причины отмечено у 16% пациентов в ХФ и у 10% пациентов с ФА. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Регистрационное свидетельство препарата Тасигна: №UA/89799/01/01, №UA/89799/01/02 от 06.01.2011.

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

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

С.В. Клименко, д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Руксолитиниб в терапии миелофиброза

Развитие миелофиброза (МФ) сопровождается спленомегалией, цитопенией, снижением выживаемости пациентов и качества их жизни. Он может быть первичным заболеванием (ПМФ), либо возникает после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии. Хотя патогенез МФ окончательно неизвестен, считается, что в его развитии задействованы мутации в генах, регулирующих сигнальные пути цитокинов, а также эпигенетические события. У большинства пациентов с МФ выявляют мутации по крайней мере одного гена, приводящие к изменению нормальной активации сигнального пути JAK-STAT. Чаще всего речь идет о мутации JAK2V617F, но известны также мутации CALR и MPL (P. Ho et al., 2015). Для коррекции симптомов заболевания и спленомегалии применяется руксолитиниб – JAK-ингибитор, эффективность которого не зависит от наличия мутаций. Этот препарат был впервые утвержден для применения в терапии МФ в 2011 г. и сегодня входит в стандарты терапии более чем 80 стран мира.

Клиническая эффективность руксолитиниба в терапии МФ была оценена в нескольких клинических исследованиях (табл. 1). В исследованиях I и II фазы определялись максимальная допустимая доза препарата и соответствующие схемы дозирования (B. Dupriez, P. Morel, J. Demory et al., 1996). Средний период от момента постановки диагноза у пациентов составил 6 лет, 82% были JAK2V617F-положительными и большинство пациентов ранее получали лечение другими препаратами (86%). Максимальная переносимая доза руксолитиниба составила 25 мг дважды в сутки или 100 мг один раз в день. Дозолимитирующим токсическим эффектом была тромбоцитопения, которая носила обратимый характер. Была распространена также дозозависимая миелосупрессия. Авторы сообщили о сокращении в размерах селезенки и уменьшении выраженных связанных с заболеванием симптомов (усталость, ночная потливость и зуд) у большинства пациентов. Важно отметить, что воздействие на общую выживаемость отличалось в зависимости от центра,

в котором осуществлялось лечение, колеблясь от отсутствия какой-либо разницы в общей выживаемости по сравнению с контролем (отношение рисков (HR) не сообщается, p=0,43; A. Tefferi, M.R. Litzow, A. Pardanani, 2011) до улучшения общей выживаемости в другом центре (HR 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,39 до 0,85, p=0,005) (S. Verstovsek, H.M. Kantarjian, Z. Estrov et al., 2012). Также было показано, что сокращение пальпаторной длины селезенки ниже реберной дуги на 50% примерно эквивалентно сокращению на 35% объема этого органа, согласно измерениям при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценка по МРТ была принята в качестве первичной конечной точки в последующих исследованиях, посвященных применению ингибиторов JAK в терапии МФ. В исследовании III фазы COMFORT-I принял участие 309 пациентов с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии), с промежуточным-2 или высоким риском заболевания согласно международной

прогностической шкале IPSS, увеличением размеров пальпируемой селезенки более чем на 5 см ниже реберной дуги, количеством тромбоцитов >100 × 10⁹/л. Пациенты получали руксолитиниб (15 мг дважды в день, если исходный уровень тромбоцитов составлял от 100 до 200 × 10⁹/л, или 20 мг дважды в день, если количество тромбоцитов превышало 200 × 10⁹/л) или плацебо. У большей части пациентов, получавших руксолитиниб (41,9% против 0,7% пациентов, принимавших плацебо, p<0,001), отмечалось уменьшение объема селезенки на ≥35% и практически у всех больных (97%) наблюдалось уменьшение объема селезенки в какой-то момент исследования. Сообщалось о значительном улучшении симптомов по модифицированной шкале оценки MF-SAF в течение 24 недель на фоне терапии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (45,9 и 5,3% соответственно, p<0,0001). После того как медиана наблюдения достигла 34 мес, HR для общей выживаемости был благоприятен для группы руксолитиниба (HR 0,69, 95% ДИ от 0,46 до 1,03, p=0,067), несмотря на то что большинство пациентов (72%) первоначально были рандомизированы в группу плацебо и впоследствии были переведены в группу руксолитиниба (S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al., 2015). Перекрестный дизайн исследования приводит к предвзятой оценке, вследствие чего влияние руксолитиниба на общую выживаемость может быть преувеличено. Статистический подход, который корректирует это смещение, предполагает HR 0,36 (95% ДИ 0,204 до 1,035).

В исследовании COMFORT-II включены 219 пациентов с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии), имеющих заболевание промежуточного-2 или высокого риска по IPSS. Пациенты были рандомизированы для получения руксолитиниба (15 мг два раза в сутки при уровне тромбоцитов <20 × 10⁹/л, или 20 мг два раза в сутки при уровне тромбоцитов >200 × 10⁹/л) или наилучшей доступной терапии (НДТ). Большая часть пациентов в группе руксолитиниба достигли сокращения объема селезенки на ≥35% в течение 48 недель, по сравнению с теми, кто получал НДТ (28% против 0%). Медиана продолжительности ответа со стороны селезенки составила приблизительно 4 года (F. Cervantes, A. Vannucchi, J.-J. Kiladjan et al., 2013). Кроме того, качество жизни у пациентов, принимавших руксолитиниб, улучшилось. После того как медиана наблюдения достигла 35 мес, было показано улучшение выживаемости в группе, получавшей руксолитиниб, по сравнению с группой НДТ (HR 0,48; 95% ДИ от 0,28 до 0,85, p=0,009). Анализ подгрупп, проведенный в каждом исследовании, продемонстрировал пользу от терапии руксолитинибом независимо от мутационного статуса JAK2V617F (C. Harrison, J.-J. Kiladjan, H. Al-Ali et al., 2012). Руксолитиниб улучшал выживаемость независимо от мутационного статуса, а также снижал риск смерти у пациентов с наличием дополнительных прогностически неблагоприятных мутаций (ASXL1, EZH2, SRSF2 и IDH1/2) с HR 0,57 (95% ДИ: 0,30-1,08) по сравнению с НДТ



С.В. Клименко

(P. Guglielmelli, F. Biamonte, G. Rotunno et al., 2014). В настоящее время проводится два открытых исследования: одно – среди пациентов с низким количеством тромбоцитов (EXPAND), другое – среди пациентов с заболеванием промежуточного риска-1 (JUMP). Окончательные результаты этих исследований ожидаются.

Кому показана терапия руксолитинибом

Показания для назначения руксолитиниба включают лечение состояний, связанных с наличием спленомегалии или симптомов миелофиброза у больных с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии). Упомянутые выше исследования были проведены среди пациентов с высоким и промежуточным-2 риском по IPSS. Существуют также ограниченные доказательства клинической пользы руксолитиниба у пациентов с промежуточным-1 риском, которые имеют симптомы заболевания. Эти свидетельства получены из нерандомизированных исследований (P. Giraldo, F. Palandri, G. Palumbo et al., 2015; A.J. Mead, D. Milojkovic, S. Knapper et al., 2015). Нет данных об использовании руксолитиниба пациентами с МФ и низким риском по IPSS. Тем не менее возможность его применения, особенно пациентами с наличием неблагоприятных факторов прогноза (например, мутаций высокого риска), должна быть рассмотрена в будущих клинических исследованиях. В то время, как молекулярное тестирование для JAK2-, CALR- и MPL-мутаций может быть полезным для диагностики, оно не влияет на принятие решения о назначении терапии руксолитинибом, поскольку его эффективность не зависит от мутационного статуса JAK2. В каждом из исследований COMFORT скорость трансформации миелофиброза в острую миелоидную лейкемию (ОМЛ) не изменялась под воздействием руксолитиниба. Руксолитиниб имеет ограниченную активность у пациентов с ОМЛ, возникшей на фоне миелопролиферативных заболеваний, но его не следует рассматривать как адекватную монотерапию для данного заболевания (A. Eghtedar, S. Verstovsek, Z. Estrov et al., 2012). В этом случае первоочередное внимание следует уделять терапии с прямым влиянием на ОМЛ.

Начало терапии руксолитинибом

В соответствии с результатами исследований COMFORT-I и COMFORT-II, рекомендуется коррекция начальной дозы руксолитиниба, основанная на исходном

Таблица 1. Эффективность руксолитиниба в терапии МФ: результаты клинических исследований					
Исследование	Характеристики пациентов	Лечение	Первичная конечная точка	Исход	Общая выживаемость
Фаза I-II	n=153 53% – ПМФ 15% – ВМФ пост-ИП 32% – ВМФ пост-ЭТ 28% – средний-2 риск 65% – высокий риск 7% – риск не определен	Руксолитиниб 25 мг дважды в день 50 мг дважды в день 25-200 мг в сутки	Максимально переносимая доза (исходя из тромбоцитопении). Дозирование. Ответ	МПД 25 мг дважды в сутки или 100 мг в день Ответ: 44% имели ≥50% снижение пальпаторной длины селезенки	2-летняя – 84%
COMFORT-I Рандомизированное контролируемое Фаза III	n=309 Рефрактерность или непереносимость доступной терапии 50% ПМФ 31% – ВМФ пост-ИП 18% – ВМФ пост-ЭТ Средний-2 риск 41,3% – руксолитиниб 35,1% – плацебо Высокий риск 58,1% – руксолитиниб 64,3% – плацебо	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов или плацебо	Число пациентов с ≥35% уменьшением объема селезенки к 24 неделе по данным МРТ или КТ	Руксолитиниб: 41,9% Плацебо: 0,7% p<0,0001	HR 0,50 (95% ДИ 0,25-0,98, p=0,04) после 32 недель; HR 0,36 (95% ДИ 0,204-1,035), используя статистический подход, учитывающий смещение (RPSFT) после 34 мес
COMFORT-II Рандомизированное контролируемое Фаза III	n=219 53% – ПМФ 31% – ВМФ пост-ИП 16% – ВМФ пост-ЭТ Средний-2 риск 40% – руксолитиниб 40% – НДТ Высокий риск 60% – руксолитиниб 59% – НДТ	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов или НДТ	Число пациентов с ≥35% уменьшением объема селезенки к 48 неделе по данным МРТ или КТ	Руксолитиниб: 28% НДТ: 0% p<0,0001	HR 0,48 (95% ДИ 0,28-0,85, p=0,009)
ROBUST открытое	n=48 ПМФ, ВМФ пост-ИП или пост-ЭТ 29% – средний-1 риск 27% – средний 2 риск 44% – высокий риск	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов; титрование дозы до 25 мг дважды в сутки	Успешное лечение определяется как ≥50% уменьшение длины селезенки или ≥50% снижение выраженности симптомов по MF-SAF к 48 неделе	50% (95% ДИ 35,2-64,8%) достигнута первичная конечная точка	Общая выживаемость в течение 48 недель – 89% (95% ДИ 75-95%)

ПМФ – первичный миелофиброз, ВМФ пост-ИП – вторичный миелофиброз после истинной полицитемии, ВМФ пост-ЭТ – вторичный миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии, НДТ – наилучшая доступная терапия, ДИ – доверительный интервал, МПД – максимально переносимая доза, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография.

Таблица 2. Рекомендованные стартовые дозы руксолитиниба	
Уровень тромбоцитов	Стартовая доза, мг
От 50 до 100 × 10 ⁹ /л	5 дважды в день
От 100 до 200 × 10 ⁹ /л	15 дважды в день*
>200 × 10 ⁹ /л	20 дважды в день**
* Исходный уровень тромбоцитов <150 × 10 ⁹ /л с высокой вероятностью предполагает редукцию дозы до 10 мг дважды в сутки или менее. ** Рассматривается возможность более низкой начальной дозы руксолитиниба при уровне гемоглобина <10 г/дл.	

Продолжение на стр. 4.

С.В. Клименко, д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный

Руксолитиниб в терапии миелофиброза

Продолжение. Начало на стр. 3.

уровне тромбоцитов у пациента (табл. 2). Хотя у некоторых пациентов эффект наступает при дозах от 5 мг дважды в день, частота ответа в целом выше у пациентов, начинавших с дозы по крайней мере 10 мг дважды в день. Дозу можно титровать в соответствии с эффективностью и переносимостью вплоть до максимума — 25 мг дважды в сутки. В опорных исследованиях медиана дозы руксолитиниба уменьшилась с 20 мг дважды в день (для пациентов с начальным уровнем тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$) до 15 мг дважды в день продолжительностью до 90 недель, в то время как для тех, кто начинал с 15 мг дважды в день, доза снизилась до 10 мг дважды в день примерно к 24-й неделе (S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al., 2015).

Альтернативной стратегией является начало терапии с более низких доз руксолитиниба, разделенных на два приема, и последующее постепенное титрование доз в соответствии с переносимостью и ответом на лечение. Эта стратегия может улучшить переносимость и снизить риск побочных эффектов, однако она не изучена систематически в клинических испытаниях. При любом подходе следует помнить, что терапия руксолитинибом должна быть по возможности непрерывной из-за риска развития синдрома отмены и быстрого возврата симптомов при прекращении лечения. По этой же причине при незначительных проявлениях токсичности рекомендуется уменьшать дозы постепенно, не прерывая лечения. Дозы должны быть сокращены примерно на 50% у пациентов, которым вводят сильные ингибиторы СYP3A4, такие как кларитромицин, антиретровирусные препараты (например, ритонавир).

Эффективность

Эффективность должна оцениваться клинически, а также по оценке состояния пациентами. Использование опросника общего состояния MF-SAF может быть полезным дополнением. Нет необходимости в проведении МРТ или УЗИ при оценке ответа со стороны селезенки. Титрование дозы является ключевым для эффективного контроля побочных эффектов. Уменьшение спленомегалии и тяжести симптомов наиболее выражено у пациентов при приеме как минимум 10 мг руксолитиниба дважды в сутки, хотя нет доказательств о связи между интенсивностью лечения и общей выживаемостью пациентов.

Если ответ расценивается как неадекватный (на основании клинической оценки размера селезенки или выраженности симптомов), доза должна быть постепенно увеличена. Рекомендуется увеличивать дозу первый раз после по крайней мере 4 недель первичного лечения и в дальнейшем делать это не чаще, чем каждые 2 недели. Лечение не должно оцениваться как неэффективное, если не проводилось титрование до максимально допустимой дозы — 25 мг дважды в сутки. Улучшение симптомов на фоне терапии руксолитинибом достигается быстро, многие пациенты отмечают значительное улучшение состояния в течение 1-2 недель от начала лечения. Если, несмотря на соответствующее повышение дозы, в течение 3-х месяцев отсутствует ответ на лечение в отношении симптомов или размеров селезенки, следует рассмотреть альтернативные подходы к лечению.

Безопасность

Почти у половины пациентов в исследованиях COMFORT до начала лечения была диагностирована анемия 2-й степени или более (гемоглобин $<100 \text{ г/л}$). У большинства пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина до нижней точки — от 15

до 20 г/л ниже базового уровня — с 8-й по 12-ю неделю лечения с постепенным восстановлением до достижения нового устойчивого состояния — приблизительно 10 г/л ниже базового уровня. Поэтому необходима клиническая оценка состояния пациентов на предмет необходимости гемотрансфузий. Важно дифференцировать анемию, связанную с лечением (которая обычно появляется в первые несколько месяцев терапии руксолитинибом), анемию, обусловленную прогрессированием заболевания (которая, как правило, имеет более позднее начало), и анемию, вызванную другими причинами (например, желудочно-кишечным кровотечением). Как вариант лечения анемии, возникшей вследствие терапии руксолитинибом, может рассматриваться гемотрансфузия, а не снижение дозы при достижении хорошего контроля симптомов миелофиброза.

Тромбоцитопения определялась в исследовании I фазы в качестве токсического эффекта, ограничивающего дозу руксолитиниба. Снижение уровня тромбоцитов на фоне руксолитиниба является характерным. Тромбоцитопения 3-й или 4-й степени (тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$) встречается примерно у 10% больных с исходными показателями $100 \times 10^9/\text{л}$ или более, как правило, в первые 8 недель лечения и зачастую обратима при снижении дозы. Восстановление уровня тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдается в течение 14 дней.

Текущая рекомендация для пациентов с количеством тромбоцитов от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ предполагает начинать терапию руксолитинибом с дозы 5 мг дважды в день с возможностью повышающего титрования дозы под пристальным наблюдением врача. Существует очень ограниченный опыт лечения пациентов с исходным количеством тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$; тем не менее оно возможно, поскольку у некоторых таких пациентов может наблюдаться парадоксальный рост уровня тромбоцитов на фоне руксолитиниба. В этих случаях начальная доза руксолитиниба должна быть низкой; необходимо тщательно взвешивать соотношение риска и пользы, обеспечить пристальное наблюдение за пациентом.

Резистентность к терапии

Первичная резистентность к терапии руксолитинибом наблюдается редко. В исследованиях более чем у 80% пациентов, получавших руксолитиниб, объем селезенки уменьшался как минимум на 10%, и этот уровень ответа связан со значительным снижением тяжести симптомов.

Механизмы развития вторичной резистентности недостаточно хорошо изучены. Примерно 50% пациентов получают терапию руксолитинибом в течение 3 лет, главными причинами прекращения терапии являются прогрессия заболевания, смерть и побочные эффекты. Лечение следует продолжать, пока пациент получает от него пользу, либо до развития неприемлемой токсичности. Заболевание обычно прогрессирует в течение недели после прекращения терапии руксолитинибом, большинство симптомов быстро возвращается. Прогрессию заболевания не следует путать с синдромом отмены (синдромом системного воспалительного ответа), о котором сообщали отдельные пациенты. Иногда синдром отмены возникал на фоне прекращения терапии руксолитинибом из-за сопутствующих заболеваний, способствующих развитию системного воспалительного ответа. В таких случаях рекомендовано постепенное снижение дозы руксолитиниба на протяжении более 7-10 дней и/или сопутствующее лечение кортикостероидами (например, 20-30 мг преднизолона в день).

ПРЕС-РЕЛІЗ

МОЗ України затвердило нові нормативні документи щодо лікування первинного і вторинного мієлофіброзу



У січні 2016 р. Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) було розглянуто уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги стосовно первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу.

На його підставі було прийнято адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах. Робоча група з адаптації обрала цю клінічну настанову як один із ключових прототипів найкращої медичної практики надання допомоги пацієнтам з первинним і вторинним мієлофіброзом, що ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності й безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічну настанову було обрано на основі об'єктивних критеріїв її оцінки.

Уніфікований клінічний протокол розроблено на підставі адаптованої клінічної настанови «Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу», в якій наведено дані щодо діагностики й лікування хворих. Положення та обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам з первинним, постполіцитемічним і посттромбоцитемічним мієлофіброзом, і охоплюють усі її етапи. Своєчасне діагностування дозволить суттєво поліпшити прогноз хвороби та зменшити витрати на надання медичної допомоги хворим.

Протокол розроблено для сімейних лікарів, дільничних лікарів-терапевтів, лікарів, які працюють у закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, гематологів, онкологів. Його мета — визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики й лікування первинного мієлофіброзу, а також медичної допомоги дорослим пацієнтам після закінчення спеціального лікування.

Спеціальне медикаментозне лікування мієлофіброзу полягає в застосуванні цитостатичних препаратів, імуномодуляторів, агентів, що стимулюють еритропоєз (рекомбінантних еритропоєтинів), JAK-інгібітора руксолітінібу, кортикостероїдів, природних та синтетичних андрогенів. Також представлені рекомендації щодо застосування хірургічних (спленектомія) і променевих методів терапії — опромінення селезінки та інших вогнищ екстрамодулярного гематопоезу, проведення алогенної трансплантації стовбурових клітин (алоТСК). Зазначені методи лікування застосовуються в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, групи ризику, до якої він належить, наявних у нього симптомів та синдромів, фази мієлопроліферативного неопластичного процесу, а також певних клональних властивостей. Деякі обмеження у виборі терапії порівняно із зарубіжними протоколами зумовлено переліком наявних препаратів та методів лікування в Україні.

Клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій Британського комітету зі стандартизації в гематології щодо дослідження та лікування мієлофіброзу. Її метою є надання чітких вказівок медичним спеціалістам щодо виявлення й лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу у дорослих та дітей.

У настанові розглядаються дані клінічних рекомендацій щодо дослідження й лікування мієлофіброзу, виданих Британським комітетом зі стандартизації в гематології у 2012 р., в яких руксолітініб, JAK1/JAK2-інгібітор, рекомендується для використання в терапії мієлофіброзу. Пізніше було описано поширені мутації в гені Calreticulin (CALR). У настанові наведено результати перегляду наявних клінічних рекомендацій з метою врахування у подальшому цих важливих даних: сучасні діагностичні критерії повинні бути змінені з включенням мутаційного статусу гена CALR до основних критеріїв оцінки. Пацієнти з CALR-мутаціями можуть мати кращий прогноз, але ці дані поки що не було включено до сучасних прогностичних шкал.

Зважаючи на нові докази, робоча група офіційно рекомендує руксолітініб як терапію першої лінії симптоматичної спленомегалії та/або конституційних симптомів, пов'язаних з мієлофіброзом, незалежно від мутаційного статусу пацієнта, у випадках, коли переваги від контролю симптомів більші за ризик побічних ефектів.

Клінічна настанова як документ, що окреслює наявну проблему, а також уніфікований протокол, який визначає тактику лікаря в кожному конкретному випадку, обумовлюють і скеровують весь підхід до лікування пацієнтів з первинним, постполіцитемічним та посттромбоцитемічним мієлофіброзом. Завдяки їх затвердженню всі лікарі мають інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики. Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином — консиліумом спеціалістів на чолі з керівником відділення.

Підготувала **Катерина Сердюк**

Л.С. Болгова, д. мед. н., профессор, Национальный институт рака, г. Киев

Цитологическое исследование мочи — надежный морфологический метод диагностики рака мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее частой нозологической формой среди всех онкоурологических заболеваний и составляет 35-50%. В последние годы заболеваемость РМП в Украине колеблется от 20,8 до 21,1 случая на 100 тыс. мужского населения. Каждый год регистрируется более 5000 таких пациентов.



Л.С. Болгова

Риск заболевания РМП мужчин в 3-4 раза выше, чем женщин. Редко страдают этим недугом и молодые люди. РМП обычно развивается после 40 лет, в основном его диагностируют в пожилом возрасте — после 60 лет. В последние десятилетия РМП выявляется все чаще, что можно объяснить не только улучшением диагностики, но и истинным ростом заболеваемости.

Увеличивается и смертность от этого заболевания. Известно, что 21-24% больных с впервые выявленным РМП умирают до истечения года с момента постановки диагноза, так как опухоль обнаруживается во II или III, а иногда и IV стадии развития, когда уже весьма затруднительно провести полный курс специального лечения и продлить жизнь больным.

Такая ситуация обуславливает необходимость поиска способов ранней диагностики РМП, что позволит повысить эффективность лечения, продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. Своевременная диагностика этого заболевания предопределяет возможность радикального лечения и существенно улучшает прогноз. При этом пациенты могут жить и сохранять работоспособность на протяжении многих лет.

Напомним, что, согласно Международной гистологической классификации, в мочевом пузыре развиваются опухоли эпителиального генеза доброкачественные (переходно-клеточная папиллома, плоскоклеточная папиллома) и злокачественные (переходно-клеточный рак, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, недифференцированный рак). Кроме того, в этом органе могут возникать неэпителиальные доброкачественные (фиброма, лейомиома, фибромиксома) и злокачественные (рабдомиосаркома, лейомиосаркома, остеосаркома) опухоли. Встречаются также опухоли других гистологических типов (феохромоцитома, макроfolликулярная лимфобластома, карциносаркома, меланома и др.). Развиваются и вторичные поражения — метастазы опухолей в стенку мочевого пузыря, а также врастание в нее новообразований малого таза или брюшной полости.

В мочевом пузыре могут возникать и неопухолевые процессы (сосочковый или гранулярный цистит, нефрогенная аденома и плоскоклеточная метаплазия). Среди опухолеподобных процессов встречаются: фолликулярный цистит, амилоидоз, фиброэпителиальный полип, эндометриоз, тератома, эмбриома, киста. Все эти нозологические формы приходится дифференцировать морфологу при проведении их цитологической и гистологической диагностики.

Среди вышеупомянутых злокачественных урологических опухолевых процессов, способных развиваться в мочевом пузыре, чаще всего встречается РМП. В начальный период он протекает в основном без каких-либо симптомов. Довольно часто первым его клиническим проявлением служит гематурия и дизурические расстройства, что является прямым показанием к тщательному клиническому обследованию пациента, включая и цитологическое исследование мочи.

Этиология и патогенез РМП до конца не установлены, но известен ряд факторов, способствующих его развитию. В частности, это работа, предполагающая длительный контакт с анилиновыми красителями, другими вредными веществами на резиновом, газовом, нефтеперерабатывающем и других подобных производствах. Среди бытовых факторов, влияющих на возникновение и прогрессирование РМП, следует отметить курение, избыточное употребление кофе, алкоголя, то есть те причины, которые могут устранить сами пациенты, зная об их пагубном влиянии на организм.

РМП характеризуется длительным течением, прогрессирующим ростом и частым рецидивированием, которое обусловлено потенциальными особенностями опухоли и возможными множественными опухолевыми

зачатками. Такое клиническое проявление опухоли мочевого пузыря, согласно теории R.A.Willis о наличии «опухолевого поля» рядом с опухолью и на расстоянии от нее, связано с наличием очагов предраковых состояний, которые могут быть потенциальными источниками развития РМП и свидетельствовать о возможном его мультицентрическом росте. Другими словами, постепенное медленное развитие РМП предопределяет возможную малигнизацию в нескольких местах эпителиальной выстилки мочевого пузыря. Этим во многом объясняется необходимость повторных трансуретральных резекций с последующим контролем на предмет возможной пролонгации заболевания. Так, при трансуретральной резекции не всегда представляется возможным удалить те участки поражения, которые макроскопически еще не вызывают подозрения на рак или находятся на значительном расстоянии от основного очага опухоли. Частые рецидивы РМП после трансуретральной резекции опухолевого узла подтверждают теорию «опухолевого поля». Таким больным необходим контроль в виде цитологического исследования мочи для своевременного выявления рецидива или прогрессирования заболевания и последующего адекватного его лечения.

Известно, что первыми клиническими симптомами РМП являются гематурия (75%) и дизурические расстройства (30%). Следует отметить, что раковые клетки в моче могут быть обнаружены как на начальной стадии заболевания, так и при распространенном опухолевом процессе. Главным условием диагностики РМП по материалу мочи является экзофитный рост опухоли в полость мочевого пузыря, что и наблюдается почти у всех больных. В мочевом пузыре чаще всего развиваются папиллярный и солидный типы раковой опухоли. Как правило, они растут в полость мочевого пузыря, при этом легко слущенные опухолевые клетки попадают в нее и далее выделяются с мочой. Исследуя осадок мочи, специалист может выявить цитоморфологические признаки отторгнутых клеток и при наличии соответствующих данных поставить правильный диагноз.

При клиническом обследовании пациента с различными заболеваниями, независимо от предполагаемого клинического диагноза, принято назначать общий анализ крови и мочи. А это означает, что, имея четкое представление о микроскопических особенностях клеток РМП, исследующий мочу врач сможет поставить диагноз на любой стадии его развития, включая начальную, а также вне зависимости от степени дифференцировки опухоли. Наличие опухолевых клеток в моче позволит диагностировать РМП на ранних стадиях заболевания, еще, возможно, без клинических проявлений, что будет способствовать повышению эффективности его лечения и благоприятному прогнозу.

Следует подчеркнуть, что цитоморфологическим признаком раковых опухолей разной локализации (кроме мелкоклеточного рака) является наличие крупных полиморфных клеток.

В отличие от новообразований других локализаций, клетки РМП, выделяемые в моче, характеризуются размерными особенностями. Так, они зачастую имеют мелкие размеры и, если не учитывать этого, можно упустить столь важный признак. Поэтому для уверенной цитологической диагностики РМП необходимо иметь четкое представление о размерных характеристиках клеток этого типа рака.

Проведенные нами цитологические исследования 88 препаратов, изготовленных из осадка мочи 22 больных, позволили выявить особенности клеток РМП. В 10 случаях цитологический диагноз был верифицирован гистологическим исследованием операционного материала. В остальных наблюдениях РМП был подтвержден клиническими, лабораторными и рентгенологическими методами исследований.

Цитологические препараты окрашивались по двум методикам: по Паппенгейму и Папаниколау. Использованные методы окраски позволили выявить особенности строения клеток РМП. Как правило, клетки имели небольшие размеры и были в 1,5-2 раза больше эритроцитов. Исследование препаратов, окрашенных по Папаниколау показало, что цитоплазма клеток небольшая, базофильная, интенсивно окрашенная. Ядро занимало почти всю цитоплазму независимо от ее величины, при этом ядра чаще всего были гиперхромными и полиморфными. Названные цитоморфологические признаки можно считать ключевыми при постановке диагноза РМП по материалу мочи.

На основе размера клеток и их количества в цитологических препаратах, приготовленных из осадка мочи, было выделено 5 типов цитологических образцов. В первых препаратах на чистом фоне определялись единичные опухолевые мелкие клетки. Второй вид цитограмм отличался большим количеством лейкоцитов и отдельными опухолевыми клетками. В препаратах третьего типа цитограммы определяется большое количество некротических масс, гибнущих лейкоцитов и опухолевых клеток разного размера, расположенных отдельно и в группах. Четвертый тип цитограмм характеризовался наличием не только мелких клеток: наряду с ними встречались и большие опухолевые клетки, в 3-5 раз превышавшие размер эритроцитов. В пятом типе цитограмм во всех полях зрения определялась кровь; также присутствовали единичные укрупненные опухолевые клетки с гиперхромными, преимущественно округлыми ядрами.

Общим признаком для всех названных типов цитограмм является наличие мелких полиморфных клеток с гиперхромными ядрами, занимающими почти всю цитоплазму, что и характеризует цитоморфологию переходного клеточного РМП. В ряде наблюдений обнаруживалось незначительное количество клеток переходного эпителия в виде небольших пластов, реже — в виде отдельных его клеток с развитой базофильной цитоплазмой и небольшими центрально расположенными округлыми ядрами. Кроме переходного клеточного рака в мочевом пузыре изредка развивается мелкоклеточный недифференцированный рак. Клетки последнего характеризуются большим количеством мелких гиперхромных ядер, чаще всего без цитоплазмы, которые располагаются в скоплениях и разрозненно. Этот тип рака по цитоморфологическим признакам ничем не отличается от такого же типа опухоли, развивающейся в других органах.

Таким образом, экзофитный рост и ослабление межклеточных связей в тканях злокачественных опухолей мочевого пузыря способствуют легкому слущиванию опухолевых клеток и попаданию их в полость этого органа. Последующее микроскопическое исследование осадка мочи позволяет диагностировать РМП. Проведенные цитологические исследования позволили выявить различные размерные характеристики опухолевых клеток этого заболевания. Чаще всего встречаются мелкие опухолевые клетки, которые может идентифицировать любой врач, исследующий осадок мочи. Именно это позволяет осуществить морфологическую верификацию РМП не только при наличии клинических симптомов данного заболевания, но и на доклиническом этапе. Цитологическое исследование мочи может служить скрининговым тестом, обеспечивающим раннюю диагностику РМП, от которой зависит эффективность лечения, продление жизни и сохранение работоспособности больного.

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 імунітохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпиниченко, 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. Пасечникова, 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	Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Катерина Котенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул Ірина Іванченко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Ірина Лесько Наталія Дехтяр Олександр Воробійов	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка	Підписано до друку 29.04.2016 р. Замовлення № Наклад 12 000 прим.
МЕНЕДЖЕРИ	Зоя Маймескул Мирослава Табачук	Юридично підтверджений наклад.
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот Леся Іванченко	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

ПРЕСС-РЕЛИЗ

В Европейском Союзе впервые одобрена комбинация таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба для лечения пациентов с меланомой

Регистрация комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом меланомы основывается на результатах двух исследований III фазы, показавших достоверное преимущество в общей выживаемости (ОВ) на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией BRAF-ингибитором. Комбинация таргетных препаратов обеспечивает пациентам с меланомой и мутацией BRAF V600 новую возможность для лечения с улучшенной эффективностью и контролируемым профилем безопасности.

1 сентября 2015 г. компания «Новартис» сообщила об утверждении сочетания BRAF-ингибитора дабрафениба (Tafinlar®) и MEK-ингибитора траметиниба (Mekinist®) для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600. Это первая комбинация, одобренная в ЕС для лечения пациентов с меланомой, показавшая достоверное улучшение ОВ по сравнению с текущим стандартом – монотерапией BRAF-ингибитором вемурафенибом.

В двойном слепом исследовании COMBI-d приняли участие 423 пациента с BRAF V600-положительной нерезектабельной (стадия IIIC) или метастатической (стадия IV) меланомой, рандомизированных на 2 группы, одна из которых получала комбинированное лечение, вторая – дабрафениб^{1,2}. В итоге показано преимущество комбинации по сравнению с монотерапией дабрафенибом: медиана ОВ составила 25,1 мес vs 18,7 мес (HR=0,71 [95% ДИ 0,55-0,92], p=0,011). Пациенты, получавшие комбинированную терапию, демонстрировали общие показатели выживаемости в течение 1 и 2 лет 74% и 51% соответственно, тогда как в группе, получавшей только дабрафениб, эти показатели составили 68% и 42%. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированного лечения достигла 11 мес, общий уровень ответа составил 69%. Профиль безопасности в обеих группах был сопоставим и соответствовал ранее изученному. Наиболее распространенными побочными эффектами были: гипертермия, усталость, тошнота, головная боль, озноб, диарея, сыпь, артралгия, гипертензия, рвота, кашель и периферические отеки. Частота появления плоскоклеточной карциномы была меньше в группе комбинированной терапии: 3% (n=6) против 10% (n=22) в группе дабрафениба. Проявления токсичности были в основном управляемыми^{1,2}.

В исследовании III фазы COMBI-v комбинированная терапия сравнивалась с монотерапией вемурафенибом. Первичной конечной точкой в исследовании был показатель ОВ. Результаты исследования будут обнародованы в ближайшее время.

В США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) в июле 2015 г. предоставило статус приоритетного рассмотрения для утверждения комбинации дабрафениба и траметиниба при BRAF V600-положительной метастатической меланоме.

Перевод с англ. Катерины Котенко

- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [published online May 30, 2015]. *Lancet*. 2015.
- Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30-39.

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:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

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

.....
.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....
.....

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

На какую тему?

.....
.....

Является ли наше издание эффективным для повышения вашей врачебной квалификации?

Пути достижения оптимальных онкологических и эстетических результатов при лечении рака молочной железы: мнения ведущих экспертов

1-2 апреля в г. Киеве прошла III Международная маммологическая конференция «Современные аспекты в диагностике и лечении рака молочной железы», в которой приняли участие мировые эксперты в области онкопластической и реконструктивной хирургии молочной железы, клинической и радиационной онкологии. Помимо лекций и дискуссий, программа конференции включала видеопрезентации онкопластических и реконструктивных операций при раке молочной железы (РМЖ) у женщин.



Прошлое, будущее и настоящее в терапии РМЖ рассмотрел исполнительный вице-президент Европейско-Азиатского общества заболеваний молочной железы (EURAMA), руководитель отделения диагностики и хирургии молочной железы Европейского института онкологии, доцент кафедры хирургии Миланского университета (г. Милан, Италия) **Stefano Zurrida**. Он отметил, что если в 50-х годах XX века практиковался клинический подход к лечению РМЖ (на основании клинических симптомов), в 70-х годах — клинический и патологический (с учетом результатов патогистологической оценки), то в настоящее время мы наблюдаем синтез клинического, патологического, биологического и биомолекулярного подходов.

Нынешние тенденции в хирургическом лечении РМЖ движутся в сторону достижения максимального косметического эффекта. Так, мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса являются безопасным и эффективным способом лечения многих пациенток с РМЖ ранней стадии. Недавно было показано, что этот вид хирургического вмешательства может сочетаться с редукцией кожи при сохранении притока крови к соску — даже у женщин с большой грудью и птозом, которым ранее такие вмешательства не проводились из-за трудностей с обеспечением нормального кровоснабжения. В издании *Annals of Surgery* в 2015 г. представлены результаты таких операций, позволяющие рассматривать роботизированную мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса как один из подходов будущего. Накоплен опыт проведения роботизированных двухсторонних мастэктомий с сохранением сосково-ареолярного комплекса у женщин с мутациями BRCA и одномоментной реконструкцией имплантатами. Такие операции проводились как у здоровых женщин (с профилактическими целями), так и при раннем РМЖ, когда предполагалось параллельное удаление контралатеральной молочной железы.

Благодаря современным подходам к лечению постепенно уменьшается свое значение размер первичной опухоли и количество вовлеченных лимфоузлов — на первый план выходит молекулярная гетерогенность опухолей (в том числе гетерогенность, наблюдающаяся в пределах одной опухоли и лежащая в основе ее адаптации к терапии). Также расширяется представление о роли микроокружения и возможностях воздействовать на него. Наблюдается изменение определений: протоковая карцинома in situ (DCIS) сейчас определяется как протоковая интраэпителиальная неоплазия (DIN), дольковая карцинома in situ (LCIS) — как дольковая интраэпителиальная неоплазия (LIN), что более соответствует текущим представлениям.

Современные тенденции в развитии терапии РМЖ позволяют считать, что роль химиотерапии будет снижаться с ростом значения биологической (таргетной) терапии и расширением использования гормонов. Кроме того, продолжится совершенствование профилактики. Докладчик подчеркнул, что сегодня в лечении РМЖ крайне важно обеспечить надлежащее использование всего доступного арсенала средств: ведь курательность РМЖ в развитых и развивающихся странах разительно отличается, составляя соответственно 80 и 45%. То есть шансы женщины выжить после выявления РМЖ зависят от уровня дохода в регионе, где она проживает.



Новые представления о местном рецидиве РМЖ изложила хирург-консультант Онкологического центра Мемориальной больницы Коперника, доцент Военной коллегии Медицинского университета Лодзи (Польша) **Agnieszka Kolacinska**. По ее словам, факторами, достоверно повышающими риск ипсилатерального рецидива РМЖ, являются: молодой возраст пациенток ($p < 0,001$), позитивные лимфоузлы ($p < 0,05$), положительные края резекции при DCIS ($p = 0,01$). Для агрессивных подтипов РМЖ (например, трижды негативный подтип) характерен более высокий риск развития локорегионарного рецидива, чем для менее агрессивных подтипов опухолей.

Не существует различий в уровнях локорегионарного рецидивирования между пациентками с трижды негативным РМЖ, которым проводилась органосохраняющая операция или мастэктомия, что доказывает: риски, связанные с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли, вряд ли удастся преодолеть путем увеличения объемов хирургического лечения. В то же время наличие положительных краев резекции существенно повышает риск рецидива. Влияние биологического подтипа опухоли на рецидивирование смягчается при назначении эффективной системной терапии (таргетной, гормональной, химиотерапии), а также облучении зоны опухоли. Сегодня рассматриваются новые опции, связанные с генетическим, эпигенетическим и иммунным статусом пациенток, и их влияние на риск рецидивов, но они нуждаются в валидации. В частности, в 2016 г. J. Sparano и соавт. сообщили результаты ретроспективного анализа женщин, перенесших РМЖ, у каждой из которых оценивался статус экспрессии 21-го гена, предсказывающий низкий риск рецидивов на фоне получения только гормональной терапии в адьювантном режиме. Также было показано, что индуцированная лучевой терапией (ЛТ) микроРНК предотвращает рецидивы РМЖ в непосредственной близости от хирургического рубца (Fabris et al., 2016). Иммунный профиль (в том числе наличие лимфоцитов, инфильтрующих опухоль) также является предиктором развития местного рецидива (Gyorffy et al., 2015).

Не существует различий в уровнях локорегионарного рецидивирования между пациентками с трижды негативным РМЖ, которым проводилась органосохраняющая операция или мастэктомия, что доказывает: риски, связанные с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли, вряд ли удастся преодолеть путем увеличения объемов хирургического лечения. В то же время наличие положительных краев резекции существенно повышает риск рецидива. Влияние биологического подтипа опухоли на рецидивирование смягчается при назначении эффективной системной терапии (таргетной, гормональной, химиотерапии), а также облучении зоны опухоли. Сегодня рассматриваются новые опции, связанные с генетическим, эпигенетическим и иммунным статусом пациенток, и их влияние на риск рецидивов, но они нуждаются в валидации. В частности, в 2016 г. J. Sparano и соавт. сообщили результаты ретроспективного анализа женщин, перенесших РМЖ, у каждой из которых оценивался статус экспрессии 21-го гена, предсказывающий низкий риск рецидивов на фоне получения только гормональной терапии в адьювантном режиме. Также было показано, что индуцированная лучевой терапией (ЛТ) микроРНК предотвращает рецидивы РМЖ в непосредственной близости от хирургического рубца (Fabris et al., 2016). Иммунный профиль (в том числе наличие лимфоцитов, инфильтрующих опухоль) также является предиктором развития местного рецидива (Gyorffy et al., 2015).



Медицинский руководитель Маммологического центра **Luisenhospital** (г. Дюссельдорф, Германия), основатель Европейской академии сенологии, профессор **Mahdi Rezaei** рассказал о принципах выбора оптимального варианта онкопластической операции в зависимости от локализации опухоли. Онкопластическая хирургия молочной железы — это относительно новое направление, сочетающее базовые принципы пластической

и онкохирургии с целью достижения оптимального результата как в онкологическом, так и в эстетическом аспекте. Онкопластическая хирургия начиналась как комбинация лампэктомии или квадрантэктомии с перераспределением локальных или региональных тканей с целью избежать существенных деформаций, сохраняя и восстанавливая форму молочной железы. Основные принципы онкопластических техник включают: вращение железистой ткани по отдельности или вместе с кожным лоскутом (glandular, dermo glandular rotation), опухоль-адаптированную редукционную маммопластику, закрытие лоскутом, взятым из торакоепигастральной области (TEF), либо лоскутами из других донорских мест.

Профессор М. Rezaei представил результаты исследования, проведенного под его руководством и посвященного изучению связи конкретных онкопластических вмешательств и исходов лечения — онкологических и эстетических. В исследовании принимали участие пациентки с разными подтипами опухоли (люминальный А, люминальный В HER2-позитивный и негативный, нелюминальный HER2-позитивный, трижды негативный); 82,5% пациенток имели гормон-рецептор-положительный статус. Пятилетняя выживаемость зависела от степени дифференциации первичной опухоли и составила соответственно 100% при G1, 95,1% при G2 и 90,2% при G3 (последние также ассоциировались с повышением уровня рецидивов на 7%). Наименьшая общая выживаемость (81,4%) была отмечена при трижды негативном подтипе опухоли. Бессобытийная выживаемость не коррелировала с выбором конкретной онкопластической техники ($p = 0,166$) — включая и онкопластические техники, адаптированные к локализации опухоли. Более обширная операция не перекрывала плохой прогноз, связанный с биологическими особенностями опухоли.

В этом исследовании 87% пациенток были удовлетворены исходом хирургического лечения. На удовлетворенность пациенток не влияли такие факторы, как объем резекции, тип хирургического вмешательства, возраст пациентки во время выполнения операции, локализация опухоли, индекс массы тела. Индекс массы тела не оказывал никакого воздействия на изменения телесного облика при онкопластической операции. Результаты исследования были опубликованы

в 2015 г. в журнале *Annals of Surgical Oncology*. Докладчик подчеркнул, что хирургическое лечение — только один из шагов в последовательном процессе лечения РМЖ, поэтому диагностическая и морфологическая экспертиза опухоли незаменимы и должны быть выполнены обязательно.

В другом выступлении профессор М. Rezaei рассмотрел вопросы, касающиеся реконструкции кожными лоскутами на ножке (LD, TRAM). По его словам, реконструкция TRAM-лоскутом остается оптимальным методом реконструкции аутологическими тканями после мастэктомии, сопровождается низким риском отторжения лоскута и высоким уровнем удовлетворенности пациенток.



О путях достижения оптимальных эстетических результатов при органосохраняющем лечении, особенностях проведения мастэктомии с реконструкцией имплантатами, а также новом взгляде на связь реконструкции и ЛТ рассказал руководитель Школы онкологической и реконструктивной хирургии (г. Милан, Италия), доцент кафедр пластической хирургии Университета Павии и Университета Генуи **Maurizio Bruno Nava**. Он представил

интересный подход к реконструкции после мастэктомии, когда в послеоперационном периоде предполагается облучение. Согласно руководству Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE), лучевая терапия после операции показана пациенткам с РМЖ при высоком или среднем риске локального рецидива, вовлечении 4 и более лимфоузлов, уровне дифференциации G3, лимфоваскулярной инвазии, гормон-рецептор-отрицательных опухолях, возрасте до 40 лет, а также при включении в текущие исследования. Большинству пациенток, у которых лимфоузлы не вовлечены в патологический процесс и предполагается низкий риск локального рецидивирования, ЛТ не проводится. С точки зрения реконструктивной хирургии возникает конфликт: с одной стороны, ЛТ повышает выживаемость у пациенток высокого риска, с другой стороны — способна отрицательно повлиять на окончательный результат реконструкции груди. Отсроченная реконструкция аутологическими тканями может стать хорошим вариантом, но предполагает серьезную травму, к тому же пациентка продолжительный период будет страдать от увечья. По мнению докладчика, необходимо прилагать все усилия для скорейшего восстановления внешнего вида пациентки. Реконструкция, основанная на применении силиконовых имплантов, является наиболее щадящей опцией для пациентки и должна быть адаптирована к ЛТ.

Облучение приводит к существенному уменьшению капиллярного ложа, повреждению жировых клеток, субоптимальной перфузии и в конечном счете — к фиброзу ткани. Реконструкция аутологическими тканями, если предполагается облучение, дает лучший эффект по сравнению с реконструкцией имплантатами, но в любом случае проведение ЛТ на область реконструкции повышает риск осложнений.

Снижению рисков, связанных с ЛТ, способствуют следующие варианты ведения пациенток (все они требуют длительного периода наблюдения).

- ♦ Мастэктомия без реконструкции с последующей ЛТ: через 12 мес — установка экспандера + инъекции жировой ткани (липографтинг), еще через 3 мес — установка постоянного силиконового импланта + липографтинг; в пределах 3 мес после этого — реконструкция сосково-ареолярного комплекса. Уровень удовлетворенности пациенток при исследовании такого подхода достиг 4 из 5 пунктов по соответствующей шкале; осложнения, связанные с введением жировой ткани, отсутствовали.
- ♦ Мастэктомия без реконструкции с последующей ЛТ: через 6 мес в область предстоящей реконструкции начинают введение жировой ткани (2-4 процедуры через промежуток продолжительностью 3,3 мес), далее — установка постоянного силиконового импланта. Косметический эффект, достигаемый при исследовании этого подхода, более чем в 80% случаев был хорошим или очень хорошим.
- ♦ Мастэктомия с введением экспандера и последующим проведением химиотерапии: через 3 недели по окончании последнего курса химиотерапии — установка постоянного импланта, после чего через 3 мес начинают ЛТ с фракционированием доз. По завершении ЛТ и восстановительного периода проводятся процедуры липографтинга (каждые 3 мес до достижения оптимального эстетического результата). В настоящее время этот подход исследуется, окончательные результаты не получены.

По мнению докладчика, будущее реконструктивной хирургии – за гибридными моделями, отражающими эволюцию подходов к реконструкции в целом. Сегодня необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Докладчик убежден, что установка постоянного импланта до проведения ЛТ, вопреки распространенному мнению, снижает общий уровень осложнений: ЛТ не показывает существенного повышения риска неудачной установки имплантов, если хирургическое и остальное лечение спланировано верно. После завершения ЛТ липографтинг позволяет улучшить окончательные результаты реконструкции. Липографтинг также рассматривается как обязательная процедура перед извлечением экспандера во второй фазе реконструкции.



Новую концепцию одномоментно-отсроченной аутологической (IDEAL) реконструкции молочной железы представил **руководитель отделения пластической и эстетической хирургии клиники Sana Gerresheim (г. Дюссельдорф, Германия) профессор Christoph Andree**. По его словам, в Германии только 10-20% пациентов, перенесших мастэктомию, решаются на проведение аутологической реконструктивной операции.

Реконструкция DIEP-лоскутом рассматривается докладчиком как метод первого выбора при обсуждении вопроса об аутологической реконструкции. Согласно данной методике, в состав лоскута входят кожа, подкожно-жировая клетчатка и кровеносные сосуды, а именно глубокая нижняя эпигастральная артерия и вены, а мышца живота остается на прежнем месте.

Органосохраняющая операция в сочетании с облучением является стандартом терапии для первичного РМЖ, но даже в этом случае частота косметических неудач после органосохраняющего лечения превышает 50%. Если операция должна привести к выраженному косметическому дефекту, может быть проведена одномоментная или запланирована отсроченная реконструкция. Одномоментная реконструкция груди снижает риск социальных и эмоциональных последствий лечения, дает лучшие косметические результаты, снижает общие расходы. При этом виде реконструкции отсутствует разница в уровне локального рецидивирования по сравнению с отсроченной реконструкцией или сложности с выявлением рецидива при его возникновении; как правило, нет существенных отсрочек в получении последующего лечения. К недостаткам одномоментной реконструкции относятся: сложности с определением проблем, вызванных мастэктомией; ограничения, связанные с лучевой терапией; более длительная госпитализация и период восстановления, а также увеличение количества шрамов по сравнению с мастэктомией без реконструкции. Эстетический результат важен, но не должен иметь приоритет перед онкологической безопасностью. Одномоментная аутологическая реконструкция требует четкого отбора пациенток. По мнению докладчика, следует отдавать предпочтение одномоментно-отсроченной аутологической реконструкции DIEP-лоскутом (IDEAL) в большинстве случаев, что позволяет достичь оптимальных косметических и онкологических результатов и избежать задержки послеоперационного лечения.

Профессор С. Andree также поделился опытом проведения микрохирургической реконструкции молочной железы в клинике Sana, которую он представляет. Количество проведенных там операций такого рода превышает 2000.



На заседании, посвященном ведению молодых пациенток с РМЖ, рассматривались особенности применения разных методов лечения у женщин моложе 40 лет. О специфике лечения молодых пациенток с точки зрения клинического онколога рассказала **главный онколог израильской системы здравоохранения Маккаби, ведущий специалист в области клинической онкологии и гематологии (г. Тель-Авив, Израиль) Nava Siegelmann-Danieli**. Она

отметила важность системного подхода к лечению таких пациенток, значимую роль адъювантной терапии при операбельных опухолях, а также возможные преимущества ее проведения. Всегда следует рассматривать возможность проведения неадъювантной терапии у молодых женщин. Ее можно применять при операбельных и неоперабельных невоспалительных опухолях.

Подход к лечению молодых пациенток во многом продиктован их репродуктивным статусом, молекулярным профилем опухоли, результатами патоморфологического исследования, наличием сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительностью жизни.

Основные принципы проведения гормональной терапии у молодых пациенток включают:

- применение тамоксифена в адъювантной терапии в пременопаузе;
- применение ингибиторов ароматазы в постменопаузе;
- добавление антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) для защиты яичников во время

химиотерапии, а также в качестве адъювантной терапии у отдельных пациенток;

– назначение ЛГРГ в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы при опухолях IV стадии.



Радиационный онколог Академического университетского медицинского центра Амстердама, доцент Университета Амстердама (Нидерланды) Geertjan Van Tienhoven рассмотрел современные аспекты радиотерапии РМЖ, а также особенности проведения лучевой терапии у молодых пациенток. Он отметил, что раннее развитие РМЖ обычно коррелирует с худшим локорегиональным контролем заболевания и требует прове-

дения ЛТ. Опухоли, ассоциированные с мутациями BRCA1 или BRCA2, очень чувствительны к облучению и химиотерапии – эти опции обязательны. Также рекомендуется профилактическая мастэктомия контралатеральной молочной железы. Лечение РМЖ, впервые диагностированного у беременной женщины, не исключает проведения ЛТ (но необходимо тщательно взвешивать риск), так же, как не исключает хирургического лечения, химиотерапии. Терапия тамоксифеном беременным противопоказана.



Проблемный доклад «Менструальная функция у молодых пациенток. Кто действительно нуждается в ее подавлении?» представил **заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав Шпарик**.

Он напомнил, что овариэктомия была первым методом системного лечения РМЖ. Подавление функции яичников и гормональная терапия и сегодня играют значимую роль в повышении выживаемости пациенток. Индуцированная химиотерапией аменорея признана благоприятным прогностическим фактором при лечении РМЖ. Ретроспективный анализ выживаемости без признаков заболевания в зависимости от возраста (INT-0101) показал преимущество для женщин ≥40 лет. В то же время угасание функции яичников сопряжено с целым рядом отрицательных эффектов и потерей репродуктивного потенциала.

Согласно голосованию, проведенному в рамках Сент-Галленовской конференции в 2015 г., овариальную абляцию во время адъювантной терапии РМЖ следует проводить при наличии метастазов в 4 или более лимфоузлах, возрасте пациентки <35 лет, пременопаузальном уровне эстрогена после проведения адъювантной химиотерапии.

Сегодня овариэктомию заменили агонисты ЛГРГ. В исследовании ROEMS было показано, что гозерелин в сочетании с химиотерапией способствует улучшению репродуктивных перспектив и более успешному течению беременности при лечении РМЖ. В исследовании получены благоприятные показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Результаты исследований III фазы, в ходе которых проводилось сравнение разных режимов гормональной терапии, противоречивы. Докладчик убежден: при раннем РМЖ, возникающем у женщины в пременопаузе, необходим индивидуальный подход к гормональной терапии. Перед началом радикальной химиотерапии следует рассмотреть целесообразность назначения агонистов ЛГРГ, что позволит избежать преждевременного угасания функции яичников. Оптимальная продолжительность гормональной терапии у молодых женщин пока не установлена.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской Академии послепломного образования Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев рассмотрел вопросы персонализированной терапии молодых пациенток. По его словам, результаты молекулярного профилирования тканей РМЖ, проведенного у молодых женщин в Украине лабораторией Caris, показали наибольшую распространенность мутаций TP53 (ответственна за нарушение регуляции клеточного цикла), TLE3 (определяет чувствительность к таксанам), TS (определяет чувствительность к 5-фторурацилу), MGMT (чувствительность к дакарбазину и темозоломиду). Антрациклины и таксаны остаются основой системного лечения молодых пациенток; на выбор тактики может повлиять BRCA-статус.

Профессор А. Ковалев рассказал об особенностях, связанных с адъювантной терапией РМЖ в Украине. По результатам проспективного многоцентрового исследования POLBREAST, посвященного изучению адъювантной

терапии раннего (I-II стадии) РМЖ, приоритетными схемами адъювантной терапии в Украине являются антрациклин-содержащие режимы FAC, FEC, CAF, CEF (43,3%) и CMF (15,1%); наиболее часто назначаемые препараты – циклофосфамид (30,0%), доксорубин (25,9%); трастузумаб и доцетаксел в адъювантном режиме не использовали. Исследование показало, что почти у 70% пациенток реально проводимые схемы терапии не соответствовали запланированным. В то же время относительная интенсивность дозы (RDI, выражается в процентах и вычисляется делением введенной дозы на запланированную в интервал времени для каждого препарата) оказывает серьезное влияние на исходы. Основными причинами снижения RDI являются тромбоцитопения (38%), нейтропения (31%), нарушения протоколов в отделе химиотерапии, транспортные проблемы и конфликт графиков (24%), использование генериков с низким содержанием активного вещества в препарате. Согласно зарубежным исследованиям, снижение дозы цитостатика во время адъювантной терапии на 20% от запланированной ухудшает результаты лечения на 50%. Выживаемость пациентов, получивших дозу цитостатиков менее 65% от запланированной, аналогична выживаемости при отсутствии адъювантной терапии.

Говоря о таргетной терапии у молодых женщин, докладчик упомянул результаты исследования Nappan, посвященного сравнению подкожной и внутривенной форм трастузумаба при HER2-положительном РМЖ; самым молодым участникам исследования было 24 года. Обе лекарственные формы показали равную эффективность, в том числе у молодых женщин.



Особый гость конференции, **президент Европейского общества хирургической онкологии (ESSO), президент Британского общества хирургической онкологии (BASO), профессор Riccardo Audisio** рассмотрел принципы организации подготовки хирургов онкологов-маммологов в Европе. Он отметил, что лечением РМЖ должна заниматься мультидисциплинарная команда, члены которой обладают обширными знаниями в области диагностики, стадирования, хирургического лечения РМЖ, принципов доказательной медицины, а также базовым пониманием биологии рака, системного лечения и ЛТ. Такая команда должна иметь эффективного лидера, определяющего ее работу.

Образование специалиста в области хирургии молочной железы в современной Европе включает: обучение и сертификацию национальными сообществами, а также ESSO (конгрессы, курсы, мастер-классы), Европейским обществом маммологов (EUSOMA), Европейским союзом специалистов в области медицины (UEMS, секция хирургии, экзамен по хирургии молочной железы), Европейским квалификационным комитетом по хирургии (EBSQ, экзамен по хирургической онкологии, хирургии молочной железы). Инструкции относительно экзаменов UEMS представлены на сайте www.uemsurg.org.



В целом программа конференции была очень насыщенной и интересной. Большое внимание уделялось обсуждению особенностей организации терапии РМЖ в разных странах. Об организации помощи пациентам с РМЖ в Великобритании **рассказал руководитель Маммологического центра университетской клиники Лестера доктор медицинских наук Jaroslav Kupa**. Специфику сотрудничества

пластического хирурга и онкохирурга в Швеции рассмотрел **представитель департамента онкологии и патологии Каролинского университетского госпиталя (г. Стокгольм) Dmitry Unukovich**. О системе помощи пациентам с РМЖ в своих странах рассказали также коллеги из Германии и Польши (М. Rezaei и А. Kolacinska). Румынский опыт проведения одномоментной реконструкции имплантами и сетками представил **президент румынского Общества онкологии и онкохирургии молочной железы, профессор Alexandru Blidaru**.

Отдельное заседание было посвящено профилактике и лечению осложнений органосохраняющих операций, операций с применением имплантов, а также аутологических реконструктивных операций. В рамках этого заседания **профессор Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Василий Храпач** рассмотрел проблемы профилактики и лечения сером, а также рассказал об опыте лечения синдрома, связанного с введением в молочную железу полиакриламидного геля (ПААГ-синдрома). Интересные результаты представили частные онкологические клиники Украины, были озвучены конкретные клинические случаи.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото **Снежаны Галустовой**

Сравнение трастузумаба для подкожного и внутривенного введения при HER2-положительном раке грудной железы: результаты исследования HannaH

Исследование III фазы HannaH посвящено сравнению эффективности и безопасности терапии HER2-положительного рака грудной железы (РГЖ) с применением двух лекарственных форм трастузумаба, предназначенных, соответственно, для подкожного (ПК) и внутривенного (ВВ) введения. Представлены результаты анализа подгрупп полного ответа и трехлетней бессобытийной выживаемости в зависимости от массы тела и наличия антител против исследуемого препарата.

Введение

В настоящее время таргетный препарат трастузумаб, содержащий моноклональные антитела, является стандартом терапии HER2-положительного РГЖ во всем мире. Стандартный режим терапии предусматривает ВВ введение трастузумаба каждые 3 недели в течение 1 года пациентам с ранними стадиями заболевания либо до начала прогрессирования пациентам с метастатическим РГЖ. Внутривенная инфузия первой дозы осуществляется на протяжении 90 мин. Если препарат хорошо переносится пациентом, последующие инфузии осуществляются в течение 30 мин, дозировка корректируется в соответствии с массой тела.

Новая лекарственная форма трастузумаба была разработана как альтернатива внутривенному режиму с целью обеспечения удобства для пациентов, снижения риска осложнений, связанных с внутривенной инфузией, а также оптимизации использования ресурсов здравоохранения по сравнению со стандартной лекарственной формой. Она содержит фиксированную дозу трастузумаба (600 мг), а в качестве вспомогательного вещества — рекомбинантную гиалуронидазу человека (гНuPH-20) (фермент, который за счет обратимого разрушения гиалуроновой кислоты в межклеточном пространстве обеспечивает удобство ПК введения, а также способствует доставке трастузумаба в кровеносное русло). По продолжительности подкожная инъекция трастузумаба занимает менее 5 мин.

В связи с особенностями действия моноклональных антител предполагалось, что подкожное введение фиксированной дозы трастузумаба будет равноэффективным по сравнению с внутривенной и позволит достичь целевой концентрации трастузумаба в сыворотке крови независимо от различий в дозах препарата. Экспозиция трастузумаба в сыворотке крови, измеряемая по площади под кривой зависимости концентрации препарата от времени, должна быть похожей на таковую при внутривенном режиме, поэтому период введения подкожной лекарственной формы аналогичен — каждые 3 недели. В свою очередь отсутствие необходимости корректировать дозу в соответствии с массой тела при ПК введении препарата позволит существенно сократить расходы на лечение. Для доказательства этих гипотез было проведено клиническое исследование HannaH.

Критерии включения в исследование

Международное рандомизированное открытое исследование III фазы HannaH (enHANced treatment with Neo Adjuvant Herceptin) проводилось в 81 медицинском центре Европы, Америки, Азии, Африки в период с 19 октября 2009 г. по 1 декабря 2010 г. В исследование были включены 596 пациентов в возрасте от 18 лет и старше. Все участники исследования имели операбельный HER2-положительный (определяемый иммуногистохимически как 3+ либо путем гибридации *in situ* и подтвержденный центральной лабораторией) впервые диагностированный первичный инвазивный РГЖ (клиническая стадия I-IIIc) с размерами опухоли ≥ 1 см по данным УЗИ. У всех пациентов фракция выброса левого желудочка при включении в исследование составляла $\geq 55\%$, исходный исполнительный статус по ECOG соответствовал 0-1 (G. Ismael, R. Hegg, S. Muehlbauer et al., 2012).

Базовые характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами.

Дизайн исследования

В рамках исследования 596 пациентов с ранним РГЖ были рандомизированы для получения 8 циклов неoadъювантной терапии: раз в 3 недели — трастузумаб ПК (фиксированная доза 600 мг) или трастузумаб ВВ (8 мг/кг — нагрузочная и 6 мг/кг — поддерживающая доза). Химиотерапия состояла из 4 циклов доцетаксела (75 мг/м²), в дальнейшем — 4 циклов фторурацила (500 мг/м²) / эпирубина (75 мг/м²) / циклофосфида (500 мг/м²) через каждые 3 недели.

После хирургического вмешательства пациенты получали 10 циклов адъювантной терапии трастузумабом ПК или ВВ до завершения 1 года терапии. Показатель бессобытийной выживаемости и безопасность терапии также оценивались с учетом различий в массе тела пациентов (по квартилям) с целью исследования правомерности применения фиксированной дозы трастузумаба.

Первичными конечными точками в исследовании стали частота достижения полного патологического ответа (ППО) и концентрация препарата в сыворотке крови перед введением следующей дозы (то есть фармакокинетические особенности). Вторичными конечными точками были безопасность и переносимость, общий полный патологический ответ (ОППО), определяемый как отсутствие опухолевых клеток в грудной железе и подмышечных лимфатических узлах, а также бессобытийная выживаемость (период от рандомизации до развития рецидива, прогрессирования заболевания либо смерти) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты первичного анализа

При проведении первичного анализа по 116 пациентов в каждой группе завершили полный курс лечения, при этом ни один из участников не вышел за пределы наблюдения. Медиана продолжительности наблюдения составляла 12,2 мес (диапазон 1-20,8) в группе ВВ и 12,4 мес (0,3-20,4) в группе ПК введения трастузумаба. Средняя интенсивность дозирования трастузумаба ВВ составляла 135,9 мг/неделю (диапазон 87-234,6), а трастузумаба ПК — 195,9 мг/неделю (152,2-211,9). Медиана интенсивности дозирования всех химиотерапевтических препаратов составила 99% в обеих группах лечения.

Двести пять (68,8%) из 298 пациентов в группе трастузумаба ВВ и 211 (71%) из 297 больных в группе трастузумаба ПК получали локорегиональную лучевую терапию в послеоперационном периоде. Пациентам с гормонположительным рецепторным статусом после первичного хирургического вмешательства проводилась гормональная терапия. Наиболее часто назначаемым гормональным препаратом был тамоксифен, который получали 76 (25,5%) из 298 пациентов в группе ВВ и 90 (30,3%) из 297 в группе ПК введения трастузумаба; также применялись анастрозол (20 и 17 пациентов из обеих групп соответственно) и летрозол (21 и 13 соответственно). Кроме того, 8 (2,7%) из 298 пациентов в группе трастузумаба ВВ и 9 (3%) из 297 пациентов в группе трастузумаба ПК получали гозерелин.

Двести тридцать пять пациентов в группе ВВ и 234 в группе ПК введения трастузумаба были включены в протокол фармакокинетического анализа. В итоге было показано, что трастузумаб для ПК введения

не уступает трастузумабу для ВВ введения с точки зрения концентрации в сыворотке крови в период до проведения операции: среднее геометрическое соотношение было 1,33 (90% ДИ, 1,24-1,44). Изменчивость концентраций в сыворотке крови также была аналогична в обеих группах. Почти все пациенты в предоперационном периоде достигли концентраций, превышающих целевой терапевтический уровень 20 мкг/мл.

Среднее геометрическое максимальной концентрации препарата в сыворотке крови (C_{max}) перед операцией (цикл 7) было выше в группе ВВ, чем в сравниваемой группе (среднее геометрическое соотношение 0,67, 90% ДИ, 0,63-0,71).

Воздействие трастузумаба, демонстрируемое значениями средней площади под кривой, характеризующей изменения концентрации препарата в сыворотке крови в период 0-21 дней, было похоже в обеих группах (среднее геометрическое соотношение 1,07, 90% ДИ, 1,01-1,12).

Двести шестьдесят три пациента в группе ВВ и 260 в группе ПК введения трастузумаба были включены в протокол анализа эффективности лечения. Было показано, что подкожная форма трастузумаба не уступает внутривенной с точки зрения ответа на лечение: 118 (45,4%) из 260 пациентов в группе ПК и 107 (40,7%) из 263 в группе ВВ введения трастузумаба достигли ППО (табл. 1). Различие между группами (ПК минус ВВ) составило 4,7% (95% ДИ, 4-13,4). Аналогичные результаты были получены для ОППО (в том числе ответ в подмышечных лимфоузлах — разница между исследуемыми группами составила 5% (95% ДИ, 3,5-13,5 (табл. 1, рис. 1). Множественный логистический регрессионный анализ ППР с поправкой на стратифицированные факторы и конкретные исходные характеристики показал соответствие нескорректированным результатам, а также не обнаружил взаимодействия между массой тела пациентов и достижением ППР. Количество пациентов, достигших ОППО на терапию, было одинаковым в группе

Таблица 1. Результаты первичной оценки эффективности терапии разными лекарственными формами трастузумаба

	Внутривенный трастузумаб	Подкожный трастузумаб
Полный патологический ответ	107/263 (40,7%; 34,7-46,9)	118/260 (45,4%; 39,2-51,7)
Общий полный патологический ответ	90/263 (34,2%; 28,5-40,3)	102/260 (39,2%; 33,3-45,5)
Общий ответ*	231/260 (88,8%; 84,4-92,4)	225/258 (87,2%; 82,5-91)
Полный ответ	55/260 (21,2%; 16,4-26,6)	56/258 (21,7%; 16,8-27,2)
Частичный ответ	176/260 (67,7%; 61,6-73,3)	169/258 (65,5%; 59,4-71,3)
Стабилизация заболевания	10/260 (3,8%; 1,9-7)	16/258 (6,2%; 3,6-9,9)
Прогрессирование заболевания	5/260 (1,9%; 0,6-4,4)	6/258 (2,3%; 0,9-5)
Оценка ответа отсутствует (выход из-под наблюдения)	14/260 (5,4%)	11/258 (4,3%)
Медиана времени до прогрессирования (недели)**	6 (от 3 до 25)	6 (от 2 до 28)

Показатели приведены по принципу: количество пациентов в каждой из сравниваемых групп, процентное соотношение либо среднее значение.

* В оценку были включены только пациенты с исходно измеримым заболеванием.

** n=231 в группе ВВ и n=225 в группе ПК введения трастузумаба.

G. Ismael, R. Hegg, S. Muehlbauer et al., 2012

трастузумаба ВВ и трастузумаба ПК; медиана продолжительности лечения до появления ответа была практически одинаковой в обеих группах.

Данные, касающиеся бессобытийной и общей выживаемости, были не готовы в момент проведения первичного анализа.

Безопасность и переносимость

Профиль безопасности трастузумаба в исследовании NannaH соответствовал изученному ранее в других исследованиях, новых данных получено не было. Количество побочных реакций было сопоставимым в обеих группах. Количество побочных реакций со стороны сердца составило соответственно 12,1 и 11,4% в группах ВВ и ПК введения трастузумаба. У 11% пациентов, получавших трастузумаб ПК, наблюдалась местная реакция на введение препарата (чаще всего боль в месте инъекции), которая у 95% из них была незначительной.

Наиболее частыми побочными реакциями любого класса (>25% в каждой группе) были алоpecia (62,8%) в группе трастузумаба ВВ против 62,6% в группе трастузумаба ПК, тошнота (48,7 против 48,5%, нейтропения (46,3 против 44,1%), диарея (36,6 против 33,7%), астения (25,2 против 24,6%), а также усталость (26,5 против 22,6%). Количество серьезных побочных реакций (степень >3) также было сопоставимым и составило 52% в группе трастузумаба ВВ и 51,9% в группе трастузумаба ПК. Исследователи отметили несколько большую распространенность побочных реакций 3-й и 4-й степени в группе, получавшей трастузумаб ВВ. Большинство серьезных побочных реакций (степень >3) составляли гематологические токсические эффекты, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями были нейтропения, лейкопения и фебрильная нейтропения.

Таким образом, первичный анализ результатов исследования NannaH показал, что подкожная форма не уступает внутривенной в отношении частоты достижения ППО и концентрации препарата в сыворотке крови перед введением дозы (первичные конечные точки). Авторы исследования сделали вывод, что соотношение пользы и риска для пациентов при применении подкожной и внутривенной лекарственных форм трастузумаба является практически одинаковым. ПК введение фиксированной дозы 600 мг каждые 3 недели в течение 5 мин способно обеспечить реальную альтернативу внутривенному режиму в терапии HER-положительного РГЖ. Меньшая продолжительность ПК введения по сравнению с ВВ обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей, среднего медицинского персонала (G. Ismael, R. Hegg, S. Muehlbauer et al., 2012).

Результаты дополнительного анализа

В 2015 г. C. Jackisch, R. Hegg, D. Stroyakovskiy и соавт. представили обновленные результаты оценки вторичных конечных точек исследования NannaH после двухлетнего периода наблюдения по завершении терапии. В этом анализе были впервые приведены данные по таким вторичным конечным точкам исследования NannaH, как:

- ♦ бессобытийная выживаемость;
- ♦ общая выживаемость;
- ♦ дополнительные данные относительно безопасности применения подкожной формы трастузумаба по сравнению с классической внутривенной лекарственной формой;
- ♦ анализ эффективности лечения в зависимости от наличия или отсутствия у пациента антител к трастузумабу (т.е. иммунной реакции на препарат).

Медиана наблюдения составила 40,3 мес в группе, получавшей трастузумаб ПК (диапазон 0,3-50,7), и 40,6 мес в группе, получавшей внутривенную форму препарата (1-51).

Медиана массы тела пациентов составила 66 кг в группе трастузумаба ВВ и 68 кг в группе трастузумаба ПК. В дополнение к данным первого анализа было показано, что достижение ППО и ОППО (включая лимфоузлы) не зависело от массы тела пациентов (как при общей оценке эффективности терапии

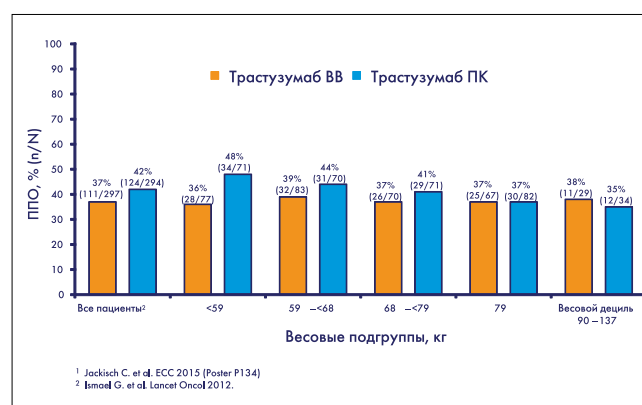


Рис. 1. Полный патологический ответ на подкожную форму трастузумаба сопоставим с таковым для внутривенной лекарственной формы в разных весовых подгруппах¹. Данные для популяции intention-to-treat

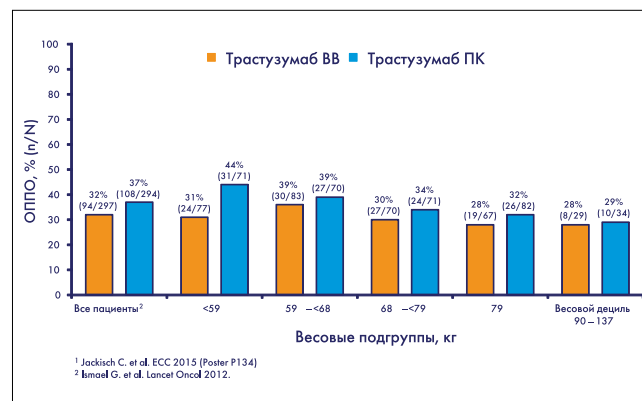


Рис. 2. Общий полный патологический ответ на подкожную форму трастузумаба сопоставим с таковым для внутривенной лекарственной формы в разных весовых подгруппах¹. Данные для популяции intention-to-treat

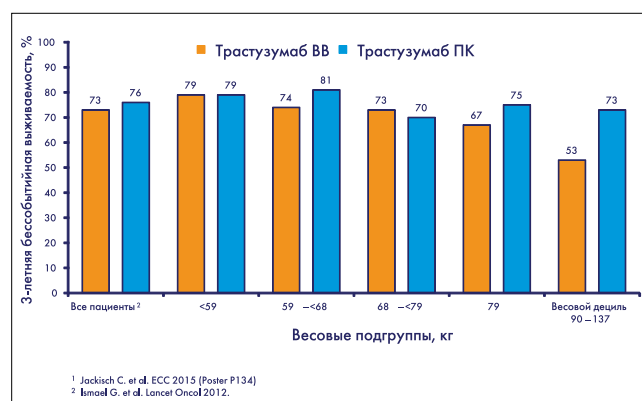


Рис. 3. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе, получавшей трастузумаб ПК, сопоставима с таковой в группе трастузумаба ВВ в разных весовых подгруппах¹. Данные для популяции intention-to-treat

в соответствии с протоколом исследования, так и в популяции intention-to-treat) (рис. 1, 2).

Показатель трехлетней бессобытийной выживаемости составил 74% (218 из 294 пациентов) в группе, получавшей трастузумаб ПК, и 73% (217 из 297) в группе, получавшей трастузумаб ВВ (HR 0,95; 95% ДИ, 0,69-1,3). Бессобытийная выживаемость оказалась одинаковой в обеих сравниваемых группах, а также не отличалась в зависимости от массы тела пациентов, что подтверждает правомерность фиксированной дозы трастузумаба (рис. 3). Трехлетний показатель ОВ составил 93% (272 из 294 пациентов) в группе, получавшей трастузумаб ПК, и 90% (268 из 297) в группе ВВ введения (HR 0,76; 95% ДИ, 0,44-1,32).

Что касается влияния иммунного статуса (наличия антител против трастузумаба) на эффективность терапии, авторы отмечают, что интерпретация результатов исследования должна проводиться с учетом дисбаланса в количестве пациентов. Так, большинство пациентов в обеих группах не имели антител к трастузумабу: антитела были обнаружены только у 68 пациентов из 523 включенных в анализ, из них 24 пациента входили в группу, получавшую трастузумаб ВВ, и 44 – в группу ПК введения (C. Jackisch et al., 2015). Учитывая эти ограничения, авторы отмечают, что исследование NannaH не показало влияния находящихся в сыворотке крови пациента антител к трастузумабу на эффективность терапии. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе пациентов, получавших трастузумаб ВВ, составила 74% при негативном иммунном статусе и 71% при наличии антител к трастузумабу; в группе ПК введения эти показатели были соответственно 75 и 80%.

Частота развития побочных реакций со стороны сердца была похожей в обеих группах, а также у пациентов, отличающихся по массе тела (по квартилям).

Таблица 2. Количество побочных реакций (ПР) в сравниваемых группах с учетом продолжительного наблюдения

	Общее		Период наблюдения без лечения	
	Трастузумаб ПК	Трастузумаб ВВ	Трастузумаб ПК	Трастузумаб ВВ
Группы оценки безопасности	297 пациентов	298 пациентов	297 пациентов	298 пациентов
≥1 ПР (любой степени), n (%)	290 (98)	282 (95)	7 (2)	7 (2)
≥1 ПР степени 3-5, n (%)	158 (53)	158 (53)	2 (<1)	3 (1)
≥1 серьезная ПР, n (%)	65 (22)	43 (14)	2 (<1)	3 (1)
≥1 связанный с серьезной ПР, n (%)	31 (10)	24 (8)	1 (<1)	0
ПР, связанные с летальным исходом, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)

Лишь небольшое количество новых побочных явлений были отмечены в период наблюдения после завершения терапии трастузумабом, и они были сбалансированы между группами. Обновленные результаты оценки безопасности терапии представлены в таблице 2.

Исследователи подчеркивают, что следует избегать назначения терапии трастузумабом беременным пациенткам, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Существует ограниченное количество данных о применении трастузумаба беременными женщинами, безопасность использования трастузумаба во время беременности и в период лактации не установлена.

В условиях постмаркетинговых исследований у беременных женщин, получавших трастузумаб, были зафиксированы случаи нарушения внутриутробного роста и/или функции почек плода в сочетании с маловодием, а также фатальные случаи легочной гипоплазии плода. Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать эффективные противозачаточные средства во время терапии трастузумабом, а также в течение 7 мес после введения последней дозы этого препарата. Поскольку IgG1 секретируется в грудное молоко и связанные с этим явлениями риски для ребенка неизвестны, на фоне терапии трастузумабом (или в течение 7 мес после введения последней дозы) запрещается грудное вскармливание.

Авторы исследования делают вывод, что при долгосрочном наблюдении вторичные конечные точки исследования NannaH, касающиеся эффективности лечения (бессобытийная и общая выживаемость), поддерживают ранее установленную сопоставимую эффективность подкожной и внутривенной форм трастузумаба, продемонстрированную в более раннем анализе при оценке первичных конечных точек (ППО и концентрация препарата в сыворотке крови). Начальная нагрузочная доза и подбор дозы в соответствии с массой тела не требуются при ПК введении трастузумаба. Пациентам назначается одна и та же доза независимо от массы тела. Профиль безопасности подкожной формы трастузумаба согласуется с известным в настоящее время профилем безопасности лекарственной формы для ВВ введения.

По заказу ООО «Рош Украина»

Литература

- Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S-B., Pienkowski T., Lichinitser M., Semiglazov V., Melichar B., Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncology* 2012; 13: 869-78. Published Online August 9, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7).
- Jackisch C., Hegg R., Stroyakovskiy D., Ahn J., Melichar B., Chen S., Crepelle-Flechas A., Heinzmann D., Shing M., Pivot X. Subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer: 2-year follow-up of HannaH/The Breast 24S1 (2015) S87-S150.

Подготовила Катерина Котенко

Перша науково-практична конференція «Пухлини центральної нервової системи у дітей»

29-31 жовтня 2015 р. в м. Харкові відбулася Перша науково-практична конференція з міжнародною участю «Пухлини центральної нервової системи у дітей». Конференція була присвячена 15-річчю кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО) та 20-річчю впровадження дитячої нейрохірургії в м. Харкові.



Конференція зібрала 110 делегатів майже з усіх регіонів України: 36 дитячих онкологів та 55 дитячих нейрохірургів, а також 19 лікарів інших спеціальностей. Основні питання включали організацію спеціальної допомоги, діагностику, лікування і реабілітацію дітей, хворих на рак головного та спинного мозку. На конференції були представлені новітні технології діагностики та лікування цієї патології. Конференція складалася з 4 пленарних засідань. Відкрив конференцію **завідувач кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО, доктор медичних наук, професор Олександр Сергійович Дудніченко**. Він підкреслив, що пухлини центральної нервової системи (ЦНС) значно відрізняються від інших пухлин у дітей. Це обумовлено, зокрема, проблемами з діагностикою, відсутністю специфічних симптомів, недостатньою онкологічною грамотністю лікарів-педіатрів та низькою медичною обізнаністю батьків хворої дитини. У більшості випадків лікування таких хворих дітей починають без використання нейровізуалізуючих методів обстеження. Складність проведення імуногістохімічного дослідження не дозволяє застосовувати сучасні протоколи лікування. Проблема дитячої нейроонкології залишається відсутністю серед фахівців єдиних підходів до комбінованого й комплексного лікування: діти отримують терапію в трьох різних за профілем лікувальних закладах. По завершенні всіх етапів лікування діти не мають можливості пройти повноцінну диспансеризацію та реабілітацію через відсутність відповідної системи та структури. Якісне лікування дітей з онкологічними захворюваннями напряму залежить від підготовки спеціалістів: «Во врачественном искусстве нет врачей, окончивших свою науку», — стверджував професор М.Я. Мудров.



На пленарному засіданні з оглядовою доповіддю «Сучасні аспекти і перспективи надання нейрохірургічної допомоги дітям з пухлинами ЦНС» виступив **керівник Харківського міського центру дитячої нейрохірургії, головний дитячий нейрохірург МОЗ України Олександр Ерікович Духовський**. Він підкреслив, що пухлини ЦНС мають найвищу питому вагу в структурі захворюваності на злоякісні пухлини дитячого населення в Україні. На 2013 р. питома вага пухлин ЦНС становила 42,4% у хлопчиків та 33,1% у дівчаток. Смертність дітей від пухлин головного мозку була, відповідно, 52,3% та 42,6%. За даними Європейського союзу медичних спеціалістів, останніми роками спостерігається зростання кількості вперше виявлених новоутворень ЦНС у дітей на 1% кожні 5 років. В Україні зростання пов'язане також з поліпшенням діагностики. Серед усіх пухлин ЦНС пухлини головного мозку становлять близько 70%. Але, на жаль, слабка технічна база в більшості регіонів, відсутність онконастороженості, узгодженості між різними фахівцями призводять до пізньої діагностики пухлин головного мозку, що ускладнює лікування та зменшує тривалість життя дитини. Найбільша частка ЦНС у дітей має субтенторіальну локалізацію. Астроцитоми складають третину всіх пухлин головного мозку у дітей, із них 30% — дифузні астроцитоми мозочка, хірургія яких є дуже складною через тісне сусідство із структурами стовбура мозку та черепно-мозковими нервами каудальної групи. Радикальне видалення можливо тільки в 50-60% випадків. За даними досліджень, лише 40% пацієнтів з частковою резекцією мають 25-річну виживаність. У дітей

до 2-х років прогноз гірший, бо променева терапія в цій віковій групі неможлива, а лікування хіміопрепаратами не забезпечує належної ефективності. Гліоми складають 8-15% внутрішньочерепних пухлин у дітей, 20% яких локалізуються в задній черепній ямці. Хірургічне лікування можливе тільки у випадках 2 типу пухлини (солідна та кістозна), 3 типу пухлини (екзофітна), 4 типу пухлини (церевікомедулярна), і це є першим кроком лікування, а при додаванні променевої терапії прогнозується 10-річна виживаність у 90% хворих.

Статистику щодо медичної допомоги дітям з пухлинами ЦНС у Харківському регіоні за 10 років **надала завідувач відділення дитячої онкології Обласної дитячої клінічної лікарні Олена Євгенівна Стародубцева**. Захворюваність дитячого населення Харківського регіону в 2006-2014 рр. коливалася в межах 1,18-2,59 випадку на 100 тис. дітей, а у 2014 р. становила 2,36 на 100 тис. Первинну діагностику та хірургічне лікування діти отримували в різних нейрохірургічних клініках: дитячому нейрохірургічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова; нейрохірургічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні; Інституті неврології, психіатрії та наркології НАМН України (м. Харків); Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України (м. Київ); Інституті нейрохірургії ім. акад. М.М. Бурденка (м. Москва, РФ). Хіміотерапевтичне лікування проводилося у відділенні дитячої онкології Обласної дитячої клінічної лікарні. Це відділення було створено 1 квітня 2006 р. Воно розраховане на 20 ліжок і оснащено сучасним медичним обладнанням: інфузійними насосами для проведення хіміотерапії, токсикологічними аналізаторами, сепаратором крові, що дає змогу успішно виконувати хіміотерапевтичні програми лікування дітей, хворих на пухлини ЦНС. Протягом 2006-2014 рр. у відділенні дитячої онкології проліковано 69 дітей з різноманітними злоякісними пухлинами ЦНС. Кількість таких пацієнтів у різні роки коливалася від 2 до 11 осіб. Структура пухлин ЦНС і частота захворюваності були такими: астроцитомою — 21 випадок (30,4%), медулобластома — 16 випадків (23,2%), гліома — 12 (15,9%), епендимомою — 7 (10,1%), герміномою — 5 (7,2%), супратенторіальна примітивна нейроектодермальна пухлина — 5 (7,2%), також спостерігалися поодинокі випадки хоріоїдкарциноми, атипової тератоїд-рабдоїдної пухлини. Обсяг та інтенсивність хіміотерапевтичного лікування визначалися відповідно до міжнародних клінічних протоколів: HIT-2000 (медулобластома, епендимомою, примітивна нейроектодермальна пухлина), SIOP-LGG 2004 (гліоми I-II ступеня злоякісності), CPT-SIOP-2000 (хоріоїдкарцинома), ATIRT-2004 (атипова тератоїд-рабдоїдна пухлина), а також «Клінічних протоколів лікування солідних пухлин у дітей», затверджених наказом МОЗ України від 28.08.09 № 649, «Клінічних протоколів лікування пухлин центральної нервової системи у дітей» та «Доповнення до Клінічного протоколу лікування солідних пухлин у дітей», затвердженого наказом МОЗ України від 23.07.10 № 618. Лікувальні програми, застосовувані до цієї групи хворих, передбачали проведення комбінованого хіміко-променевого лікування. Радіотерапію здійснювали в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» на лінійному прискорювачі електронів Clinical-600, де було проліковано 21 дитину зі злоякісними пухлинами ЦНС. Діти перебували під наглядом у відділенні дитячої онкології та паралельно з прийомом хіміопрепаратів відвідували сеанси опромінення. Після проходження всіх клінічних етапів із 69 хворих дітей залишилися живими 42 дитини, і лікарі спостерігали за ними до їх 18-річчя. Летальність при пухлинах ЦНС в Обласній дитячій клінічній лікарні коливалася від 60 до 12,5 на 100 звернень в різні роки і в середньому становила 37,9 на 100 звернень. Наразі зареєстровано 41 дитину з пухлинами



ЦНС, із них 9 (22%) перебувають у стані ремісії до 2 років, 12 (29%) — більше 2 років, у 20 (49%) зареєстровано виживання більше 5 років.

Нейрохірургічну секцію відкрив доктор медичних наук, професор **Сергій Кирилович Горелишев (Інститут нейрохірургії ім. акад. М.М. Бурденка)**, який розглянув основні принципи комплексного лікування пухлин головного мозку у дітей. Ендоскопічні можливості при пухлинах шлуночків головного мозку висвітлює **кандидат медичних наук Орест Ігорович Паламар (Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова)**. За його словами, хірургічні доступи до пухлин шлуночкової системи є травматичними, і, як правило, травматичність залежить від розмірів пухлини. Транскортикальний трансвентрикулярний ендоскопічний доступ при пухлинах третього та бокових шлуночків дає можливість видалити пухлини значних розмірів, у тому числі при поширенні на протилежну сторону, при мінімальній травмі кори головного мозку (за рахунок особливостей ендоскопічної хірургічної техніки). У разі використання паратонзиллярного доступу до пухлини четвертого шлуночка ендоскопічна асистенція покращує візуалізацію верхньої половини шлуночка. Ендоскопічний ендоназальний доступ ефективний при краніофаренгіомах, що поширюються в третій шлуночок.

Інститут неврології та нейрохірургії (м. Кишинів, Молдова) представив А. Леанса, який надав оцінку хірургічного лікування дітей з внутрішньочерепними пухлинами і обструктивною гідроцефалією. Він зазначив, що обструктивна гідроцефалія — серйозна патологія, що часто розвивається у дітей з внутрішньочерепними пухлинами, — є результатом ускладнення чи зупинки переміщення спинномозкової рідини від місця секреції до субарахноїдального простору. Обструктивна гідроцефалія обумовлена вродженими або придбаними внутрішньочерепними пухлинами (внутрішньошлуночкові, супра- й інфратенторіальні пухлини), вродженими аномаліями (стеноз сільвієвого водопроводу), наявністю синдрому TORCH-інфекції в період розвитку нервової трубки, а також хромосомними аномаліями. З огляду на ускладнення, які з'являються в післяопераційному періоді, необхідно оцінити всі методи лікування й визначити всі фактори впливу. Хірургічне лікування гідроцефалії, пов'язаної з пухлинами головного мозку, є однією з найбільш складних і суперечливих проблем сучасної нейрохірургії. Частота вторинної гідроцефалії при пухлинах, які зачіпають шлуночкову систему, може досягати 90% випадків, при цьому лікування супутньої гідроцефалії у таких хворих дуже тісно пов'язане з лікуванням самої пухлини. Етапність лікування гідроцефалії (до, після або під час хірургічного втручання з приводу пухлини), а також вибір його методу (екстракраніальне шунтування, ендоскопічна вентрікулостомія третього шлуночка, інтраопераційні методи корекції гідроцефалії) значно варіюють залежно від рентгенологічної структури пухлини, характеру її поширення шлуночковою системою, тяжкості симптомів захворювання і їх тривалості, віку дитини, а також кваліфікації хірурга. Висока частота ускладнень, на думку низки авторів, диктує необхідність розширення показань до альтернативних методів лікування гідроцефалії, зокрема до ендоскопічної вентрікулостомії дна третього

шлуночка при обструктивних формах гідроцефалії. Проте вибір методу лікування залишається значною мірою суб'єктивним, оскільки, незважаючи на тривалу історію застосування, донині не було проведено жодного дослідження, яке б засвідчило перевагу одного методу перед іншим. Прихильники ендоскопії виходять з того, що гідроцефалію можна вилікувати без імплантації чужорідного матеріалу. В основі показань до того чи іншого методу лікування гідроцефалії лежить співвідношення «ризик-користь». Також принципово важливим є уявлення про супутню частоту й характер ускладнень, пов'язаних з певним методом лікування. Ефективність методу лікування обструктивної гідроцефалії у дітей визначається відсутністю необхідності повторного втручання через дисфункції шунта чи стоми, або через рецидив, та забезпечується плідним співробітництвом з онкологами, педіатрами, психологами, рентгенологами, невропатологами.

Сучасний погляд, новітні підходи й техніку оперативних втручань при пухлинах головного мозку було відображено в доповіді професора Evaldas Cesnulis (м. Цюрих, Швейцарія).

Питання високодозної хіміотерапії в лікуванні пухлин ЦНС у дітей ґрунтовно висвітлила кандидат медичних наук Олена Вікторівна Шайда (Національний інститут раку, м. Київ).

Про ентральне харчування дітей, хворих на пухлини головного мозку, доповів асистент кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО Володимир Євгенійович Білецький.

Віддалені наслідки комплексного лікування медуллобластом було розглянуто в доповіді Ольги Олександрівни Медведєвої (Інститут нейрохірургії ім. акад. М.М. Бурденка).

Сучасні аспекти й перспективи розвитку нейрореабілітації в Україні вперше представив кандидат медичних наук Володимир Анатолійович Голик (Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України, м. Дніпропетровськ).

Про роль хіміотерапії в лікуванні пухлини ЦНС у дітей розповів професор О.С. Дудніченко. Протягом останніх десятиліть хіміотерапія набувала дедалі важливішого значення, особливо при лікуванні деяких ембріональних і гліальних пухлин центральної нервової системи. У науковому світі поширена думка, що фізіологічні бар'єри (гематоенцефалічний, гематоликворний) перешкоджають проникненню лікарських препаратів, у тому числі цитостатиків, у структуру ЦНС. Насправді деякі сполуки, такі як алкілюючі цитостатики і препарати платини, є ефективними при лікуванні певних пухлин ЦНС. Існує безліч підходів для подолання гематоенцефалічного бар'єру. Осмотичне відкриття гематоенцефалічного бар'єру за допомогою інфузії гіперосмолярних розчинів (наприклад, манітолу) збільшує проникність ендотеліальних капілярів мозку. Однак цей метод має багато недоліків (нейротоксичність) і поки не може застосовуватися поза клінічними дослідженнями. Пухлини ЦНС не реагують на стандартну хіміотерапію через генетично обумовлену або набуту лікарську резистентність. Щоб послабити ці механізми й посилити терапевтичний потенціал препаратів, застосовуються високі дози цитостатиків у комбінації з аутологічною пересадкою кісткового мозку або стовбурових клітин периферичної крові. Але ескаляція дози препаратів не завжди можлива у зв'язку з вираженою нейротоксичністю. Високодозова хіміотерапія може бути корисною при лікуванні немовлят, коли неможлива променева терапія, і дітей з рецидивними пухлинами, а також при ембріональних пухлинах і субтенторіальній примітивній нейроендокринній пухлині. Безсумнівні переваги при лікуванні пухлин ЦНС у дітей має метод регіональної терапії, а саме — метод доставки цитостатиків безпосередньо в інтратекральний простір шляхом люмбальної пункції. Основне обмеження використання такого методу полягає у проникненні цитостатика в нормальну тканину мозку. Особливо проблематичним є застосування зазначеного методу при гідроцефалії, наявності вентрикулоперітонеальних шунтів або при поширеній лептоменінгальній пухлині. На жаль, кількість препаратів для інтратекального введення (метотрексат, цитарабін, гідрокортизон) обмежена. Іншим методом внутрішньопухлинної доставки цитостатиків є безпосереднє введення препарату в пухлину. Біодеградуємі полімери, що містять цитостатики (кармустин, доцетаксел) та імплантуються в пухлину інтраопераційно, забезпечують пасивну дифузію цитостатиків протягом декількох тижнів і створюють високу концентрацію препарату в пухлині або її ложі при мінімізації системної токсичності. Альтернативою методу є введення цитостатика в пухлину через імплантований катетер за допомогою інфузійного насосу. Для досягнення більш високих концентрацій цитостатиків у пухлині без супутньої системної токсичності застосовується внутрішньоартеріальне введення. Найкращими препаратами для нього є цитостатики, які швидко елімінуються (інактивуються) після першого їх проходження через печінку (цисплатин, нітрозосечовина). Недоліком методу є проникнення цитостатиків у нормальну тканину мозку

й розвиток місцевої нейротоксичності. Особливої уваги заслуговує використання ліпосомальних форм цитостатиків (доксорубіцин, таксани) у дитячій нейроонкології. Ліпосоми служать біологічним контейнером для цілеспрямованої доставки токсичних препаратів — цитостатиків — до клітин пухлини, захищають препарати від інактивації і біодеградації (ферментація, захоплення ретикулоендотеліальною системою), забезпечують пролонгування дії за рахунок поступового вивільнення препарату з ліпосом, а головне — проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

Особливості морфологічної діагностики в різних вікових групах та обґрунтування диференційованого лікування були представлені доктором медичних наук Тетяною Миколаївною Малишевою (Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України). Інтракраніальні пухлини у дітей молодшого віку різняться за виявленням і співвідношенням різних нозологічних форм порівняно з такими ж показниками в загальній групі пацієнтів дитячого віку. Найбільш складними для морфологічної діагностики серед пухлин ЦНС у дітей є примітивні нейроендокринні пухлини. Морфологічні особливості пухлин головного мозку у дітей молодшого віку обумовлені впливом ембріональних регуляторних механізмів і незрілістю мікроциркуляторного русла нервової системи. Також у дітей молодшого віку виявлені суттєві особливості в будові дифузних астроцитом, анапластичних епендимом і плексусопілом. Для оптимізації подальшого лікування доцільно проведення цитологічного дослідження не тільки при первинних нейроендокринних пухлинах і епендимомах, а й при інших варіантах пухлин ЦНС.

Сучасні можливості імуногістохімічного дослідження в диференційній діагностиці гліальних пухлин висвітлив Олексій Станіславович Островський (патоморфологічна лабораторія CSD Health Care, м. Київ). За його словами, гліальні пухлини у дітей мають високу гетерогенність структури й характеризуються своєрідною гістологічною «мімікрією», через що можна зробити помилковий висновок під час гістологічного дослідження. Існує висока ймовірність помилкової інтерпретації, якщо для дослідження отримано мізерний біопсійний матеріал. За даними ВООЗ, на гліальні пухлини у дітей припадає до 30% від усіх пухлин мозку. Найчастіше зустрічаються астроцитом (до 76%), вкрай рідко — змішані пухлини типу олігоастроцитом (від 1 до 2% від усіх первинних пухлин головного мозку у дітей). Група гліальних пухлин у дітей представлена утвореннями 1-го і 2-го ступеня злоякісності, тоді як у дорослих пацієнтів переважають більш злоякісні утворення і пухлини частіше мають змішану будову (до 10% всіх пухлин головного мозку). Суттєва розбіжність діагнозів, отриманих при проведенні ретроспективного аналізу, пов'язана з об'єктивною складністю для діагностики, якістю матеріалу й його кількістю. Застосування імуногістохімічних методів дослідження патоморфологом дозволяє мінімізувати помилки в інтерпретації характеру і ступеня злоякісності пухлин головного мозку, що значно підвищує якість діагностики злоякісних пухлин ЦНС.

Учасники конференції заслухали й обговорили 21 доповідь фахівців з України, Російської Федерації, Німеччини, Швейцарії щодо актуальних питань організації онкологічної допомоги дітям з пухлинами ЦНС, впровадження сучасних методів хірургічного лікування, променевої діагностики, променевої терапії та радіохірургії; розглянули перспективи застосування хіміотерапії, сучасні можливості реабілітації, подальші перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні пухлин ЦНС.

За результатами роботи конференції була прийнята резолюція. У ній пропонується створити та забезпечити функціонування на постійній основі робочих груп у всіх областях України для розробки пропозицій щодо організації системи надання онкологічної допомоги дітям з пухлинами ЦНС, удосконалення існуючих, розробки і впровадження нових адаптованих клінічних настанов і уніфікованих протоколів. Зазначається необхідність організувати постійно діючі курси підвищення кваліфікації дитячих нейрохірургів та дитячих онкологів за тематикою діагностики й лікування дітей з пухлинами ЦНС на базі Академії післядипломної освіти, постійно проводити телеконференції, телеконсультації за участю провідних спеціалістів та членів мультидисциплінарних груп, а при плануванні стратегії лікування дитини, хворої на пухлини ЦНС, залучати нейрохірургів, дитячих онкологів, радіологів.

Міжнародні науково-практичні конференції з актуальних питань надання медичної допомоги дітям з пухлинами ЦНС пропонується проводити кожні два роки. Наступна конференція «Пухлини центральної нервової системи у дітей» запланована під час VI з'їзду нейрохірургів України в м. Харкові у 2017 р.

НОВОСТИ

Органосохраняющее лечение в сочетании с лучевой терапией: преимущества перед мастэктомией

Согласно исследованию, проведенному в Нидерландах, среди женщин, столкнувшихся с раком молочной железы (РМЖ) 10 лет назад, число выживших после органосохраняющего лечения и облучения на 20% больше, чем у тех, кто предпочел мастэктомию. Эти данные были озвучены в декабре 2015 года.

Впервые ученые целенаправленно исследовали процесс метастазирования в определенной группе женщин на протяжении 10 лет. Хотя клинические результаты органосохраняющего лечения и мастэктомии были одинаковы, рецидивы и появление метастазов реже наблюдались у пациенток, прошедших органосохраняющее лечение. В дополнение ко всему среди женщин с РМЖ T1N0, которые предпочли органосохраняющее лечение, спустя 10 лет число выживших было выше.

Как отметила куратор исследовательской группы профессор Сабина Сислинг, органосохраняющее лечение особенно предпочтительно при опухоли T1N0, если оно возможно по медицинским показаниям и соответствует желанию пациентки.

Она обратила внимание на одно из ограничений в прошлых исследованиях, заключавшееся в том, что пациентки, прошедшие органосохраняющее лечение, наблюдались только на протяжении 5 лет, а этого недостаточно.

В рамках исследования сравнивались результаты лечения всех пациенток, у которых произошли рецидивы в течение более чем 10 лет. Данные о пациентках были взяты из Нидерландского канцер-регистра, который включает в себя информацию обо всех онкологических больных, которые проходили лечение в 90 государственных больницах.

В исследование (n=37,207) были включены женщины, у которых опухоль (T1-2N0-1M0) была впервые выявлена в период между 2000 и 2004 годами. В общей сложности 58,4% прошли органосохраняющее лечение. Метастазы и рецидивы были выявлены в подгруппе женщин (n=7552) в 2003 году. Характеристики пациенток были сопоставимы в обеих группах.

Спустя 10 лет общее количество выживших в основной группе составило 76,8% в сравнении с 59,7% после мастэктомии (99% ДИ, 58,7-60,7). При медиане наблюдения 11,3 года с учетом любых изменений, таких как возраст и адъювантная терапия, 10-летняя общая выживаемость в группе органосохраняющего лечения была лучше (HR, 0,81, p<0,001), причем для подгрупп, имеющих другие стадии заболевания, были получены такие же результаты.

В подгруппе пациенток с метастазами, в которой 61,5% женщин перенесли органосохраняющее лечение, через 10 лет развились метастазы у 11% в сравнении с 14,7% в группе пациенток, перенесших мастэктомию. Этот результат главным образом касался подгруппы опухолей T1N0 (HR, 0,74, p=0,14). Авторы исследования предполагают, что наилучший результат в профилактике метастазов в подгруппе с опухолями T1N0, участницы которой прошли органосохраняющее лечение, обусловлен, вероятно, лучевой терапией.

В основной исследуемой группе женщины, получившие органосохраняющее лечение, были моложе и имели более легкие характеристики заболевания по сравнению с пациентками, перенесшими мастэктомию.

Как отметила профессор С. Сислинг, несмотря на тщательное изучение всех факторов в многофакторном анализе, рано делать окончательные выводы относительно этого феномена. Наличие других, неизученных факторов также может влиять на результат, особенно с учетом недостатка информации в этом исследовании относительно сопутствующей патологии и статуса HER2. Тем не менее эти факторы вряд ли способны перевесить влияние всех других показателей в анализе: у всех выживших пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, в сравнении с теми, кто перенес мастэктомию, улучшение наблюдалось в каждой T и N стадиях. Разница в возникновении метастазов особенно выражена у тех пациенток, у которых размер опухоли не превышает 2 см и отсутствует поражение лимфоузлов.

На пресс-конференции ежегодного симпозиума по раку грудной железы в Сан-Антонио (SABCS) говорилось о том, что это исследование способно изменить руководящие принципы лечения в США: если опухоль операбельна, есть возможность сохранить молочную железу и женщина хочет этого, то облучение — прекрасная альтернатива. При наличии клинических показаний для мастэктомии, например, кальцификации, когда сохранять молочную железу проблематично или нецелесообразно, пациентка должна пройти мастэктомию. Эксперты уверены: самое главное — пациенту необходимо предоставить всю имеющуюся на сегодняшний день информацию, чтобы помочь осознанно принять правильное решение.

Van Maaren M.C., de Munck L., de Bock G.H. et al. Higher 10-year overall survival after breast conserving therapy compared to mastectomy in early stage breast cancer: a population-based study with 37,207 patients. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, TX. Abstract: S3-05.

Перевод с англ. **Екатерины Сердюк**

АВАСТИН®

бевацизумаб



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

Угнетение
роста опухоли¹

Достоверное
увеличение показателей
выживаемости²⁻⁸

АВАСТИН®

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

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

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

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

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

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

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

Срок годности — 2 года.

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

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «Рош Украина», Украина, 04070, г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33, тел: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41. www.roche.ua

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

Бевацизумаб в терапії гліобластомы.

Аналіз досліджень

Гліобластома – найбільш розповсюджена первинна опухоль головного мозку, характеризується дуже поганим прогнозом. В більшості випадків ефективність лікування визначається успішністю хірургічного видалення пухли, але частота її рецидивування висока. При рецидиві захворювання прогноз несприятливий, а покращення якості життя хворих є однією з основних цілей лікування. Можливості терапії пацієнтів з гліобластомою, рецидивуючої після передшляху хірургічного видалення пухли, променевої та хіміотерапії, в даний час дуже обмежені. В якості перспективного варіанта лікування розглядається таргетна терапія бевацизумабом.

Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), гліобластома є гліомою IV ступеня злоякісності (J. Cairncross, 2000). За повідомленнями зарубіжних авторів, загальна кількість випадків новоутворень мозку коливається від 4,6 до 14 на 100 тис. населення в рік, поряд з первинними пухлинами головного мозку включаючи також метастази. В загальній структурі первинних церебральних пухлин, виявляються у дорослих, частота злоякісних гліом становить приблизно 70%, з яких на гліобластоми в свою чергу припадає близько 55% (Q. Ostrom et al., 2014); середня поширеність гліобластомы в світі – 3-5 випадків на 100 тис. населення (M. Preusser et al., 2011).

В основі терапії вперше виявленої гліобластомы лежить хірургічне лікування з наступною хіміотерапією; також застосовується облучення. Проте, незважаючи на всі доступні методи, рівень п'ятирічної виживаності пацієнтів з гліомою становить менше 10%, за даними M. Weller і співавт. (2013).

Прогресування захворювання, а також його рецидивування після раніше проведеного лікування, як правило, пов'язані з швидким зниженням якості життя пацієнтів (R. Stupp et al., 2010). Ріст пухли супроводжується руйнівними наслідками, які зазвичай включають в себе неврологічне погіршення, зміни особистості, емоційні порушення, порушення пам'яті, епілептичні напади.

Гліобластома характеризується високим рівнем експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF), на який в свою чергу впливає бевацизумаб. Клінічна ефективність бевацизумаба при гліобластомі пов'язана з зниженням вираженості симптомів, збільшенням безпрогресивної (але не загальної) виживаності при застосуванні в першій лінії (Chinot et al., 2014; Gilbert et al., 2014); також вказується, що відповідь на цей препарат потенційно спроможний передбачити наявність пролиферуючої гліомы (Sandmann et al., 2015).

Основою для утвердження бевацизумаба в терапії рецидивуючої гліобластомы стали результати дослідження II фази BRAIN (H. Friedman et al., 2009). В це дослідження були включені 167 розділених на дві групи пацієнтів з першим або другим рецидивом гліобластомы. Пацієнти першої групи отримували бевацизумаб в дозі 10 мг/кг в/в кожні 2 тижні, пацієнти другої групи в доповнення до бевацизумабу отримували іринотекан. Медіана продовжителі життя пацієнтів в групі бевацизумаба становила 9,2 міс проти 8,7 в групі комбінованої терапії. Виживаність без прогресування (ВБП) була 4,2 і 5,6 міс в групах бевацизумаба та комбінованої терапії відповідно. Загальний рівень відповіді

на лікування становив 28,2% в групі бевацизумаба (з них 1,2% повна відповідь, ПО) і 37,8% в групі комбінованої терапії (з них 2,4% ПО). У більшості пацієнтів, продемонструвавши об'єктивну відповідь або ВБП впродовж 24 тижнів, відзначалося тривале зниження дози стероїдів на фоні лікування бевацизумабом (H. Friedman et al., 2009).

Результати ще одного дослідження дозволили передбачити, що комбінована терапія бевацизумабом і ломустиним спроможна впливати на ОВ пацієнтів з рецидивуючої гліобластомою. В рандомізованому дослідженні II фази BELOB пацієнти були розділені на три групи, одна з яких отримувала комбіновану терапію бевацизумабом і ломустиним (n=49), друга (n=48) і третя (n=41) – монотерапію бевацизумабом (кожні 2 тижні) і ломустиним (кожні 6 тижнів) відповідно.

В результаті комбінованої терапії бевацизумабом і ломустиним показала багатообіцяючу ефективність в відношенні швидкості відповіді на лікування та загальної виживаності (ОВ) впродовж 9 міс порівняно з монотерапією будь-яким з вказаних препаратів (W. Taal et al., 2014). Так, в групі комбінованої лікування ОВ впродовж 9 міс досягла 63% порівняно з 38% на фоні монотерапії бевацизумабом і 43% на фоні ломустина; медіана ОВ становила 12 міс порівняно з 8 в групі монотерапії. ВБП на фоні ломустина була 1 міс проти 3 на фоні бевацизумаба і 4 міс на фоні комбінованої терапії.

Ці наукові дані стали основою для наступного незалежного дослідження III фази EORTC 26101, яке проводилося дослідницькою групою EORTC. В ході нього вивчалася ефективність комбінованої терапії бевацизумабом і ломустиним у пацієнтів з першим рецидивом гістологічно підтвердженої гліобластомы, які раніше отримували не більше однієї лінії хіміотерапії і не отримували таргетної терапії інгібіторами VEGF. Найбільша пухля мала розмір ≤ 40 мм. Дослідження відзначалося складною дизайном і проводилося в декількох етапах, в загальній складності в ньому брали участь >400 пацієнтів. Вихідно всі пацієнти були рандомізовані на 4 групи, отримували відповідно:

- ломустин кожні 6 тижнів в дозі 90 мг/м² (за умови відсутності гематологічної токсичності >1-ї ступеня впродовж 1 циклу терапії доза могла бути збільшена до 110 мг/м²) в поєднанні з бевацизумабом 10 мг/кг кожні 2 тижні; після прогресування захворювання – переключення на альтернативну найкращу, на думку дослідника, терапію;

- ломустин в дозі 110 мг/м² кожні 6 тижнів до прогресування захворювання з наступним переключенням на бевацизумаб в дозі 10 мг/кг кожні 2 тижні;
- бевацизумаб 10 мг/кг кожні 2 тижні до прогресування захворювання з наступним додаванням ломустина в дозі 90 мг/м²;
- ломустин в дозі 110 мг/м² кожні 6 тижнів до прогресування захворювання з наступним переключенням на найкращу, на думку дослідника, терапію.

Через 12 міс після початку дослідження були живі 27 пацієнтів.

Дослідження показало, що бевацизумаб в комбінації з ломустиним, порівняно з монотерапією ломустиним, знижує ризик прогресування захворювання і збільшує час до прогресування, забезпечує досягнення відповіді на лікування у більшої кількості пацієнтів. Так, частота об'єктивної відповіді на лікування на фоні терапії ломустиним становила 14% (0,7% ПО) проти 41,5 (1,9 ПО) на фоні комбінованої терапії; також знизилася потреба в терапії стероїдами. Додавання бевацизумаба до ломустину забезпечувало перевагу в відношенні ВБП (HR 0,49; ДІ 0,39; 0,61). Комбінована терапія забезпечувала схожого продовжителі життя без погіршення неврологічної симптоматики порівняно з монотерапією ломустиним – 6,21 міс проти 5,72. Терапія бевацизумабом і ломустиним також не забезпечувала переваг з боку ОВ порівняно з монотерапією ломустиним: медіана ОВ становила відповідно 9,1 і 8,64 міс. Кількість пацієнтів, виживших після 9 і 12 міс після початку лікування, в групі комбінованої терапії становило 51,2 і 31,5% відповідно, в групі ломустина – 47,5 і 34,1%. Також в дослідженні EORTC 26101 не отримано жодних нових даних щодо безпеки терапії бевацизумабом.

Аналіз 329 випадків (75,3% всіх пацієнтів, включених в дослідження) показав, що ОВ не була більш високою в групі комбінованої лікування (HR 0,95, ДІ 0,74; 1,21, p=0,650).

Переключення на бевацизумаб після терапії ломустиним мало місце у 35,5% пацієнтів в контрольній групі, в той час як 19% пацієнтів в групі комбінованої лікування продовжували прийом бевацизумаба після прогресування захворювання. В цілому результати дослідження EORTC 26101, стосуються ефективності та безпеки бевацизумаба, збігаються з даними інших досліджень, присвячених вивченню терапевтичних можливостей цього препарату при рецидивуючих і вперше діагностованих гліомах.

В керівництві Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2015 року бевацизумаб рекомендовано до застосування при рецидиві гліобластомы в якості монотерапії, а також в поєднанні з хіміотерапією. В перелік хіміопрепаратів, рекомендованих до застосування разом з бевацизумабом, входять іринотекан, кармустин або ломустин, темозоломід, а також карбоплатин (для останнього рівень доказателісності 2В).

В керівництві NCCN вказується, що доступна в даний час хіміотерапія не забезпечує контролю захворювання. В доповнення до темозоломиду і препаратів нітрозомочевини во II лінії терапії злоякісних гліом використовуються: режим PCV (ломустин, прокарбазин, винкретин), циклофосфамід (рівень доказателісності 2В) і платиносодержачі режими (рівень доказателісності 2В). В терапії анапластическої гліомы можуть також застосовуватися іринотекан або етопозид. Рекомендації щодо застосування бевацизумаба ґрунтуються на результатах дослідження BRAIN. Також вказується, що опубліковані дані з іншого основного дослідження (NCI 06-C-0064E) на фоні терапії бевацизумабом демонструють медіану виживаності 31 тиждень у 48 важких раніше лікованих пацієнтів.

Бевацизумаб в комбінації з вказаними вище хіміопрепаратами може також застосовуватися при анапластических гліомах. Комбінації бевацизумаба з хіміопрепаратом можуть розглядатися як варіант лікування пацієнтів, для яких монотерапія бевацизумабом виявилася недостатньо ефективною. Терапія бевацизумабом повинна продовжуватися до прогресування захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Катерина Котенко

Таким чином, декілька досліджень, в яких бевацизумаб застосовувався в терапії хворих рецидивуючої гліомою, продемонстрували переваги в відношенні ВБП та загальної відповіді, не приводячи при цьому до збільшення ОВ. В перспективі будуть оцінюватися можливості впливати на ОВ шляхом застосування різних комбінацій терапевтичних методів та їх переключення на бевацизумаб. Також планується глибоке дослідження впливу таргетної терапії на нейрокогнітивні функції та якість життя пацієнтів. Автори дослідження EORTC 26101 відзначають, що його результати не вплинуть на існуючі рекомендації, визначаючи застосування бевацизумаба при рецидивуючої гліобластомі. Сьогодні бевацизумаб затверджено для застосування по цьому показанню більш ніж в 70 країнах світу – в якості монотерапії, а в деяких країнах – в поєднанні з іринотеканом.

Обобщение опыта и поиск совместных решений в развитии украинской гематологии

По материалам научно-практической конференции

14-15 апреля в г. Киеве прошла Научно-практическая конференция «Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний», в которой приняли участие украинские и зарубежные эксперты. Конференция была посвящена 30-летию аварии на Чернобыльской АЭС, поэтому в числе прочих тем рассматривалось радиационное облучение как фактор, влияющий на заболеваемость и течение миело- и лимфопролиферативных заболеваний.



Выступает С.В. Клименко, в президиуме В.Л. Новак и И.С. Дягиль

В ходе конференции рассматривались актуальные вопросы диагностики и лечения онкогематологических заболеваний: хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ), хронических Ph-негативных миелолифферативных неоплазий, множественной миеломы, хронического лимфолейкоза. Значительное внимание было уделено орфанным заболеваниям, в частности, организационным моментам, касающимся диагностики и лечения наследственных заболеваний в Украине, современным подходам к ведению пациентов с болезнью Гоше в Украине и в мире, актуальным вопросам диагностики и лечения апластической анемии. Отдельное заседание было посвящено внедрению протоколов лечения гематологических больных, в том числе обсуждались некоторые аспекты сотрудничества гематологической службы, профильных ассоциаций и фармацевтической индустрии, рассматривались современные подходы к диагностике и лечению гемофилии, включая заместительную терапию. Также речь шла о новейших технологиях в терапии генетических болезней накопления. Уделялось внимание и терапии сопровождения, в частности, эмпирической терапии грибковых инфекций, анемии у пациентов онкогематологического профиля. Были представлены новые подходы к лечению аутоиммунной гемолитической анемии.



Результатам лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) в Украине посвятила свое выступление доктор медицинских наук, профессор Ирина Сергеевна Дягиль (ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»). Она отметила, что своевременное назначение ингибитора тирозинкиназ (ИТК) обычно приводит к получению адекватного ответа

на лечение в соответствующие сроки, увеличению бессобытийной и общей выживаемости пациентов. Серьезной проблемой, когда речь идет о терапии ИТК, является резистентность. Выделяют первичную и вторичную резистентность. Вторичная, или приобретенная, резистентность определяется как потеря уже достигнутого гематологического, цитогенетического или большого молекулярного ответа, а также прогрессирование заболевания с переходом в фазу акселерации или бластного криза.

Причинами развития резистентности к ИТК являются клональная эволюция, мутации гена *BCR-ABL*, наличие покоящихся клеток, а также снижение концентрации препарата в клетке за счет активного транспорта препарата за ее пределы либо предотвращения попадания препарата внутрь клетки. Причинами развития нечувствительности к терапии могут быть снижение дозы препарата, безосновательная отмена лечения пациентом (например, в связи с хорошим самочувствием), ухудшение общего состояния здоровья в связи с другими заболеваниями, длительная предлеченность. Серьезную проблему представляют значительные (до 3 мес) задержки в поставках препаратов и несоблюдение пациентами графика обследований, что

не позволяет врачу адекватно оценить эффективность лечения, а также недостаточное количество препарата первой линии для 100%-го покрытия потребности пациентов в лечении. В целом любые перерывы в лечении значительно ухудшают эффективность терапии ИТК и приводят к развитию рефрактерности, рецидивам заболевания.

По мнению И.С. Дягиль, значительно улучшить качество оказания помощи больным ХМЛ позволит появление нормативных документов, регламентирующих перераспределение препаратов в случае их неэффективности или нерационального приема пациентом с целью предоставления доступа к терапии новым больным, а также разработка региональных целевых программ, включение пациентов в клинические исследования. Значительную роль в обеспечении доступа к лечению ИТК сегодня играет программа «Право жить».



Об эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с ХМЛ, которые в свое время пострадали от аварии на Чернобыльской АЭС, рассказала кандидат биологических наук Ирина Витальевна Дмитренко (ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»). Она отметила, что предпосылками для проведения специального исследования

радиационно-индуцированных случаев ХМЛ послужил целый ряд факторов. Известно, что клетки гемопоэза являются критическими популяциями при воздействии ионизирующего облучения. Облучение ликвидаторов аварии на ЧАЭС в наиболее характерных для нее дозах ассоциируется с существенным риском роста лейкозиев лимфоидной и нелимфоидной природы; показаны особенности патогенеза и течения онкогематологических заболеваний у лиц данной когорты, доказано повышение риска развития ХМЛ при воздействии ионизирующего облучения. Целью исследования, проведенного при участии докладчика, было изучение эффективности терапии ИТК пациентов с ХМЛ, ранее пострадавших от аварии на ЧАЭС, на основании данных цитогенетического и молекулярного мониторинга. В исследование были включены 29 пациентов с ХМЛ и радиационным анамнезом (ликвидаторы, эвакуированные из зоны облучения, жители зоны усиленного радиационного контроля) и 103 пациента без радиационного анамнеза.

В результате исследования было установлено, что у пациентов с ХМЛ, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, в дебюте заболевания не выявлено специфических радиационно-ассоциированных диагностических маркеров. Анализ результатов лечения ИТК, по данным цитогенетического и молекулярного мониторинга, показал одинаковые закономерности в исследуемой и контрольной группах. Наилучшие результаты лечения были у пациентов со сроком предлеченности до 6 мес, что позволяет заключить: эффективная терапия ИТК возможна лишь при сокращенных сроках между диагностикой и назначением препарата.

В то же время исследование выявило, что пациенты с ХМЛ, подвергшиеся воздействию ионизирующего облучения, отличаются нестабильным ответом на терапию ИТК. В этой популяции отмечена повышенная частота развития вторичной резистентности, которая достигает 25% в группе лиц, выступавших ликвидаторами аварии на Чернобыльской АЭС.



Один из ведущих мировых экспертов в области изучения ХМЛ, профессор Juan Luis Steegmann Olmedillas (отдел гематологии больницы Universitario de La Princesa, г. Мадрид, Испания) посвятил свое выступление ведению пациентов с ХМЛ, получающих терапию нилотинибом. Он назвал ХМЛ «бомбой замедленного действия» в организме человека, а основной целью лечения — достижение полной ремиссии, которую можно сравнить с «остановкой часового механизма» этого заболевания. Чем раньше достигается элиминация опухолевых клеток из организма, тем лучший прогноз у пациента. «Идеальная» скорость ответа — в течение первых 3 мес после начала лечения с применением ИТК. По мнению докладчика, сегодня нет абсолютных противопоказаний к применению терапии ИТК в связи с коморбидностью — хотя от возраста пациента и зависит ожидаемая продолжительность его жизни, возраст не оказывает влияния на эффективность лечения (скорость достижения и глубину ответа). Каждый пациент с подтвержденным диагнозом ХМЛ должен рассматриваться как кандидат на терапию ИТК, которая по возможности должна быть начата как можно раньше. Что касается выбора препарата, профессор J. L. Steegmann Olmedillas отметил, что ИТК второго поколения (ИТК2, нилотиниб) дают явные преимущества по сравнению с ИТК первого поколения (ИТК1, иматиниб). Это высокая эффективность (быстрое достижение более глубокого ответа), в том числе более выраженный эффект в отношении достижения полного молекулярного ответа. ИТК2 также показывают лучший результат в группе риска и среди лиц ≥ 65 лет. Данные многочисленных исследований подтверждают, что оптимальный вариант для пациента — это назначение ИТК2 в первой линии терапии. Несмотря на то что до сих пор не показаны преимущества ИТК2 с точки зрения выживаемости пациентов, случаи трансформации ХМЛ в острое заболевание встречаются реже при терапии этими препаратами, по сравнению с ИТК1. В исследовании ENEST нилотиниб в первой линии терапии приводил к оптимальному ответу в 3 и 6 мес у 97 и 87% пациентов соответственно. Частота достижения полного молекулярного ответа (MR^4 и $MR^{4.5}$) в течение 18 мес составила 42 и 30% соответственно. Более ранний ответ является предиктором достижения MR^4 в течение 18 мес от начала лечения. Эти и другие данные убедительно говорят о том, что следует стремиться назначать ИТК2 в первой линии терапии с началом лечения как можно раньше.

У пациентов, получающих терапию ИТК, рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы и липидов в крови, это значимо для снижения сердечно-сосудистого риска. Кроме того, пациентам с ХМЛ важно отказаться от табакокурения, которое ускоряет наступление бластного криза.

Директор по исследованиям Papa Giovanni XXVVI Hospital and Research Center, профессор Tiziano Barbui (г. Бергамо, Италия) рассказал о новейших представлениях в лечении классических миелолифферативных заболеваний.

Он рассмотрел вопросы, связанные с распределением мутаций у пациентов с миелолифферативными заболеваниями, которые четко проявляются фенотипически. Мутантный фенотип в гене *JAK2* имеют от 96 до 100% пациентов, у которых есть истинная полицитемия (ИП), и только 60% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ). Есть подгруппа пациентов (10-15%) которые не имеют мутаций: их называют негативными по трем показателям.

Профессор T. Barbui отметил, что классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. уже не в состоянии адекватно описывать пациентов с миелолифферативными неоплазиями — сегодня

представлены новые критерии. Они, в частности, позволяют более четко определять ИП — заболевание, для которого до настоящего времени характерна гиподиагностика. Т. Barbui рассказал об особенностях диагностики разных миелопролиферативных заболеваний и новых критериях, которые предлагаются в дополнение к критериям ВОЗ 2008 года.

Докладчик рассмотрел результаты классических исследований, в которых оценивалась эффективность руксолитиниба при миелопролиферативных неоплазиях (COMFORT, RESPONSE), а также вопросы, связанные с безопасностью лечения. Так, в исследовании RESPONSE оценивалась не только эффективность терапии, но и частота тромбоэмболических побочных эффектов. Результаты анализа через 80 мес наблюдения показали, что тромбоэмболические эффекты разной степени выраженности (в том числе 3-й и 4-й) могут возникать на фоне терапии руксолитинибом. Также в этом же исследовании было показано, что интерферон, вероятно, не является оптимальным вариантом лечения ИП. По мнению профессора Т. Barbui, пациентам, у которых предполагается возможный риск тромбоэмболических осложнений, следует рассматривать целесообразность назначения профилактической терапии низкими дозами аспирина.



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

докладе рассмотрел практические аспекты диагностики и лечения хронических Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий. Он указал, что основными принципами терапии этой группы заболеваний являются: ликвидация симптомов болезни, профилактика риска сосудистых осложнений, торможение прогрессирования миелофиброза, предупреждение трансформации в острую форму. С этой целью назначается риск-адаптированная терапия.

С. Клименко отметил, что медиана продолжительности жизни у пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ) обусловлена наличием факторов прогрессии заболевания и варьирует в зависимости от группы риска. Эффективность руксолитиниба в лечении как ПМФ, так и миелофиброза, который развился после ИП и ЭТ, подтверждена результатами рандомизированных исследований. Примечательно, что руксолитиниб продемонстрировал свою эффективность по отношению к редукции размера селезенки и интенсивности симптомов независимо от возраста пациентов, степени миелофиброза, группы риска по шкале IPSS, предшествующего размера селезенки и количества тромбоцитов, а также JAK2 V617F статуса больных. Руксолитиниб рекомендован как препарат первой линии терапии пациентам с ПМФ группы высокого и промежуточного риска 2 по шкале IPSS, DIPSS или DIPSS-plus, которые не являются кандидатами на проведение трансплантации или ожидают ее, — в случае, если у пациентов имеются конституциональные симптомы опухолевой интоксикации и/или симптоматической спленомегалии. Анемия, ассоциированная с терапией, может быть скорректирована путем модификации дозы препарата, дополнительного назначения рекомбинантных эритропоэтинов или анаболических стероидов.

Принимая во внимание тот факт, что при лечении руксолитинибом зафиксированы случаи реактивации латентной или атипичной инфекции, такой как гепатит В или туберкулез, среди всех пациентов должен проводиться



Участники первого и второго заседаний

скрининг на ее наличие перед назначением JAK-ингибитора. Инструкция в отношении инфекций при назначении руксолитиниба включает также скрининг на предмет инфицирования ВИЧ. Важно предупреждать пациента о риске развития инфекции на фоне терапии. В случае обострения герпесвирусной инфекции может понадобиться профилактика ацикловиром.



Заведующий отделом гематологии и отделением гемостаза и тромбоза Saint-Luc University Hospital, заведующий клиникой гематологии Catholic University of Louvain, (г. Брюссель, Бельгия) профессор Cedric Hermans посвятил свое выступление заместительной терапии гемофилии. Он отметил, что в его клинике проходят лечение 230 пациентов с гемофилией. Центр комплексного медицинского обслуживания в больнице Saint-Luc действует с 2002 г. Пациенты с тяжелой степенью заболевания находятся под наблюдением, включающим 1-4 посещения в год. Для детей и большинства взрослых с тяжелым течением гемофилии используется профилактика: введение рекомбинантных и полученных из плазмы факторов свертывания крови (большинству пациентов назначается рекомбинантный фактор VIII). Современный подход предполагает назначение профилактического лечения всем детям, больным гемофилией. Начинать регулярную профилактику необходимо в возрасте 1-2 лет с увеличением частоты введения, если позволяет венозный доступ (лучше вводить 15 ед/кг 3 раза в неделю, чем 50 ед/кг 1 раз в неделю).

Недавно принятый клинический консенсус рекомендует начальную терапию концентратом фактора VIII в дозе 25-40 ед/кг. В большинстве случаев достаточно одного курса лечения. Применение более высоких доз может потребоваться при сильных кровотечениях (например, посттравматических). Заместительную терапию следует начать как можно раньше и повторять до получения удовлетворительного результата (степень доказательности В). Преимуществом раннего начала лечения является профилактика осложнений гемофилии (защита сердечной мышцы, нейронов, хрящевой ткани). Идеальным подходом к лечению тяжелой гемофилии считается профилактика кровотечений методом регулярных инфузий, которые пациент делает себе сам (20-40 ед/кг через день в течение рекомендованного периода). Риск возникновения гемартроза у лиц

с гемофилией не исчезает по достижении 18 лет. Переход к лечению «по требованию» приведет к гемартрозам, что сводит на нет преимущества, достигнутые благодаря осуществлявшейся в детстве профилактике.

Заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок в своем докладе рассмотрела новые стратегии лечения больных с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ). Сегодня 20-30% таких больных находятся в возрасте до 55 лет, течение заболевания носит гетерогенный характер. Клетки ХЛЛ имеют разные биологические характеристики, цель терапии молодых пациентов — максимальное увеличение общей выживаемости, а в перспективе, возможно, излечение. Оптимизм в отношении терапии ХЛЛ связан с тем, что на сегодняшний день изучен целый ряд мишеней для терапевтического воздействия при этом заболевании. В 2014 г. утверждены четыре новых таргетных препарата, изменивших подходы к ведению больных ХЛЛ: обинтузумаб в комбинации с хлорамбуцилом для терапии ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания; иделалисиб в комбинации с ритуксимабом при рецидиве ХЛЛ и при ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или TP53 мутацией 1; ибрутиниб при рецидиве ХЛЛ и при ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или TP53 мутацией 2; офатумумаб в комбинации с хлорамбуцилом или бендамустином для ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания.

Докладчик рассказала о современных алгоритмах лечения пациентов, принятых в Европейском Союзе, Украине и США, а также возможностях лечения в зависимости от риска и функционального статуса. Правильная оценка риска является ключевой для выбора последующего лечения. Она отметила, что сегодня нет доказательной базы, поддерживающей назначение терапии при отсутствии у пациента симптомов заболевания. Первая линия терапии для больных с хорошим соматическим статусом включает режим FCR, и BR — для больных старше 65 лет. Первая линия терапии для пациентов пожилого возраста или находящихся в плохом соматическом состоянии включает терапию хлорамбуцилом +/- антитела к CD20 (ритуксимаб, офатумумаб, обинтузумаб), режим FCR-light. В группе очень высокого риска (наличие делеции 17p или изолированной мутации p53, нечувствительность к аналогам пуринов, низкая длительность ремиссии) необходимо более интенсивное лечение. При указанных выше мутациях первая линия терапии может включать алемтузумаб +/- кортикостероиды, HDMP+R, FCR, FR, ибрутиниб или обинтузумаб в сочетании с хлорамбуцилом. Пациентам с хорошим соматическим статусом следует рассмотреть возможность аллотрансплантации стволовых клеток. Леналидомид в монорежиме показал высокую эффективность у пожилых пациентов. Также в международном рандомизированном исследовании PROLONG были показаны преимущества поддерживающей терапии офатумумабом.

Как отметила И.А. Крячок, высокая эффективность и растущее разнообразие таргетных препаратов позволяют предположить, что в будущем химиотерапия при ХЛЛ перестанет применяться, полностью уступив свое место персонализированной биологической терапии.

Выступления специалистов сопровождались оживленными дискуссиями. В рамках конференции также состоялось рабочее совещание главных внештатных специалистов по специальности «Гематология», на котором обсуждался проект мероприятий по гематологии, касающихся будущей программы «Онкология» на 2017-2021 гг.



В президиуме И.А. Крячок и Н.В. Горяинова

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

Прошлое и будущее в мониторинге и лечении хронической миелоидной лейкемии

Для лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) сегодня существует широкий спектр лекарственных средств. Правильное применение имеющихся терапевтических возможностей важно для получения хороших клинических результатов. Перспективой развития данной терапии является отмена лечения при достижении стойкой и длительной молекулярной и клинической ремиссии.

Основа успешной терапии – эффективная интеграция клинического и лабораторного мониторинга больных ХМЛ. Определение уровня молекулярного ответа во время лечения через установленные временные промежутки служит важным критерием для оптимального ведения больных, а скрининг мутации домена *BCR-ABL1* киназы – для пересмотра схемы лечения пациентов, которые не достигли оптимального молекулярного ответа при терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Более глубокий молекулярный ответ (ниже 4,5 log) связан с улучшением долгосрочной выживаемости пациентов и рассматривается как путь к достижению клинко-молекулярной ремиссии и возможность прекращения специфического лечения. Для оценки результативности лечения ХМЛ используются автоматизированные аналитические системы, эволюция методов продолжается. В литературе последних лет активно обсуждаются аспекты улучшения существующих методов мониторинга ХМЛ, направленные на создание предпосылок для отмены терапии при клинко-молекулярной ремиссии у пациентов с ХМЛ. Технологии, применяемые для оценки молекулярного ответа, постоянно совершенствуются, позволяя определять меньшее число репликации *BCR-ABL* домена, что в свою очередь дает возможность установить молекулярный ответ ниже 4,5 log.

Широкое применение ИТК (иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и других препаратов) резко изменило исход для пациентов с ХМЛ. Пациенты с ХМЛ, получающие ИТК, имеют почти «нормальную» продолжительность жизни. В настоящий момент рассматриваются два важных вопроса: качество жизни при приеме специфического лечения и экономические последствия лечения пациентов на протяжении их жизни.

С увеличением продолжительности жизни пациентов с ХМЛ экономическая составляющая таргетной терапии возрастает с каждым годом, существенно влияя на систему здравоохранения. В то же время отмена терапии при ХМЛ ведет к развитию резистентности, что сужает арсенал возможностей для пациента, т.е. снижает шансы больного на контроль заболевания и повышает риск прогрессии. В данном аспекте возникает естественный вопрос о целесообразности отмены терапии и возможных последствиях данного решения.

Такая стратегия активно изучается в настоящее время. Более 900 пациентов официально прекратили прием ИТК для оценки молекулярной эффективности в условиях клинических испытаний. Однако многие вопросы, касающиеся глубины молекулярной ремиссии, длительности лечения, прогнозирующих факторов, а также безопасности, по-прежнему остаются открытыми.

Основной вопрос при проведении данных исследований лежит в плоскости определения клинко-молекулярного ответа при ХМЛ, а также мониторинга эффективности лечения и длительности сохранения молекулярного ответа.

Поэтому методология мониторинга молекулярного ответа является важной составляющей проведения данных исследований. Кроме того, подбор кандидатов для отмены терапии требует тщательной оценки динамики сохранения молекулярного ответа перед вынесением решения об отмене терапии.

Для оценки молекулярного ответа определяется уровень транскриптов *BCR-ABL1* посредством полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Рабочие протоколы исследований

и используемое оборудование могут варьировать в зависимости от лаборатории.

В 2005 г. была введена международная шкала (IS) для стандартизации измерений *BCR-ABL1*, полученных в разных лабораториях, и создания преемственности в отчетах о результатах исследований. Использование шкалы IS позволяет стандартизировать значения *BCR-ABL1*, полученные с применением разнообразных аналитических систем, что значительно повышает точность определения молекулярного ответа. Также обеспечивается возможность проведения межлабораторных исследований. По шкале IS стандартизованный базовый уровень соответствует 100%; большой молекулярный ответ (MMR или MR³, где индекс указывает на порядок уменьшения) соответствует уровню *BCR-ABL1* ≤ 0,1% (рис.).

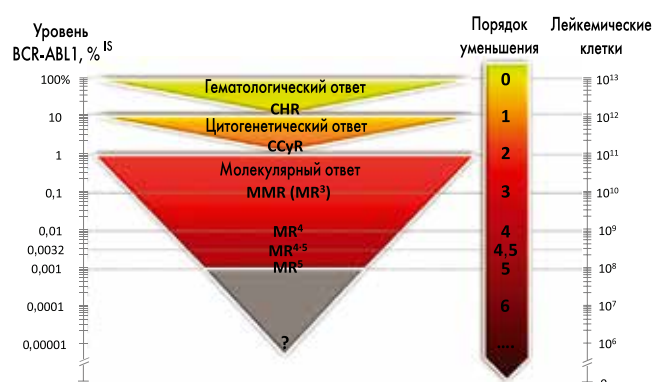


Рис.

Ключевые уровни молекулярного ответа (MR) по международной шкале (IS). Шкала IS позволяет стандартизировать измерение транскриптов *BCR-ABL1*, полученных в разных лабораториях на различном оборудовании и с отличающимися протоколами исследования. По шкале IS, MR определяется, как уменьшение на порядки от стандартизованного базового уровня. В зависимости от глубины достижения MR пациенты могут быть разделены на тех, кто имеет MR⁴, MR^{4.5}, а также тех, кто имеет MR⁵, при обеспечении достаточной чувствительности ПЦР (см. табл. 1). MR⁵ – самый глубокий уровень MR, который можно измерить с применением ПЦР-РВ: серая область и знак вопроса показывают, что ниже этого уровня минимальная остаточная болезнь не может быть обнаружена и количественно оценена даже усовершенствованными методами детекции и при идеальных условиях эксперимента, но клетки лейкемии могут по-прежнему присутствовать в организме. CNR – полный гематологический ответ; CCyR – полный цитогенетический ответ; MMR – большой молекулярный ответ; MR – молекулярный ответ в соответствии с уменьшением на порядки (4, 4,5 или 5) от стандартизованного базового уровня.

В соответствии с рекомендациями ELN от 2013 г. по лечению ХМЛ, достижение MMR, а также других ключевых уровней наличия транскриптов *BCR-ABL1* (10 и 1%) в настоящее время используется для определения оптимального ответа, прогноза результатов терапии или неудачи лечения. При оценке эффективности терапии большое значение придается достижению молекулярного ответа. Самые последние рекомендации по ХМЛ (NCCN 2015, ELN 2013) предлагают продолжать лечение ИТК на неопределенное время у всех больных, ответивших на терапию (табл. 1).

Результаты не стандартизированной по IS лаборатории являются полезными для понимания динамики молекулярного ответа. Адаптация таких лабораторий к системе стандартизации IS требует либо экспериментального расчета (и периодического контроля)

фактора преобразования путем обмена партий образцов между референтным центром и лабораторией, занимающейся мониторингом состояния пациента с ХМЛ (Muller et al., 2009; Balasubramanian et al., 2012; Yoshida et al., 2012), либо, возможно, использования одного из коммерческих наборов, содержащих контрольные материалы, откалиброванные по международным стандартам (White et al., 2010, 2013, 2015).

Основные этапы молекулярного ответа, определяемые у пациентов, получающих терапию ИТК, базируются на сроках его достижения и выраженности.

Помимо MMR, недавно были определены два дополнительных этапа достижения MR: «ранний MR» и «глубокий MR».

Ранний MR определяет достижение уровня транскриптов *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес и ≤ 1% через 6 мес от начала лечения.

Несколько независимых исследований (Hanfstein, 2012; Ohm, 2012; Jain, 2013; Huges, 2014; Jabbour, 2014; Brummendorf, 2015) согласованно показали, что уровень молекулярного ответа 10% предсказывает скорость и глубину любого последующего ответа и коррелирует с клиническими результатами. Пациенты с уровнями транскриптов *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес (и ≤ 1% через 6 мес) достоверно имели более высокую вероятность достижения полного цитогенетического ответа (CCyR) и MMR, а также более глубокого MR и показали достоверно лучшую выживаемость без прогрессии и общую выживаемость. Поэтому критерий раннего MR является важным аргументом при оценке ближайших и отдаленных результатов лечения.

Прогностическое значение *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес справедливо для пациентов, получающих ИТК 2-го поколения во 2-й линии терапии после переключения с иматиниба (Brandford, 2012; Kim, 2013; Voquimpani, 2014; Shah, 2014). Данный факт подтвержден и для пациентов, получающих в 1-й линии терапии ИТК 2-го поколения (нилотиниб или дазатиниб) (Marin, 2012; Jain, 2013; Huges, 2014; Jabbour, 2014; Brummendorf, 2015).

Кроме понятия раннего MR существует определение оптимального молекулярного ответа. Рекомендации ELN от 2013 г. определяют достижение *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес и ≤ 1% за 6 мес как «оптимальный ответ».

Глубокий MR соответствует MR⁴ или более (см. рис.). Под глубиной молекулярного ответа понимают степень снижения уровня транскриптов *BCR-ABL1*. Результаты оценки нижнего уровня MR зависят от уровня детекции тест-системы 4,5 log или 4 log.

Глубокий MR достигается у значительной части пациентов, получавших иматиниб, и у еще большей части пациентов, получавших nilotinib и dasatinib в 1-й линии терапии (Cortes, 2014; Hughes, 2014; Castagnetti, 2015; Gugliotta, 2015; Hjorth-Hansen, 2015; Kalmanti, 2015). Исследования последних лет, в ходе которых изучалась эффективность применения ИТК 2-го поколения в 1-й линии терапии ХМЛ, показали достоверно более высокий потенциал в плане



И.С. Дягиль



И.В. Дмитренко

Таблица 1. ELN 2013: определение ответа на терапию ИТК при ХМЛ				
Времен-ные точки	Оптималь-ный ответ	Субопти-мальный ответ	Неудача терапии	Предос-тереже-ние
На мо-мент диагнос-тики	НП	НП	НП	Высокий риск Клон. эво-люция/Ph+
3 мес	CHR+ SCyR (Ph+<65%)	Нет CyR (Ph+>95%)	Менее чем CHR	Нет
6 мес	PCyR (Ph+<35%)	Менее чем PCyR (Ph+>35%)	Нет CyR (Ph+>95%)	Нет
12 мес	CCyR (Ph+<0%)	PCyR (Ph+<35%)	Менее чем PCyR (Ph+>35%)	Менее чем MMR
18 мес	MMR	Менее чем MMR	Менее чем CCyR (Ph+>0%)	Нет
В любое время	Стабильный/улучшаю-щийся MMR	Потеря MMR Мутации*	Потеря CHR, CCyR Мутации* Клон. эволю-ция/Ph+	Повышение уровня транскрип-та Клон. эво-люция/Ph-
CHR – полный гематологический ответ; CyR – цитогенетический ответ; SCyR – малый цитогенетический ответ; PCyR – частичный цитогенетический ответ; CCyR – полный цитогенетический ответ; MMR – большой молекулярный ответ; НП – не получен.				

сроков и глубины достижения молекулярного отве-та у больных ХМЛ.

Три независимых исследования продемонстрирова-ли, что достижение самых глубоких уровней MR (под-твержденный MR^{4,5} и/или неопределяемый уровень транскрипта *BCR-ABL1*) связано со значительно луч-шими долгосрочными результатами для пациентов с ХМЛ, получавших ИТК (Press, 2007; Etienne, 2014; Nehlmann, 2014). С другой стороны, исследование с участием большого количества пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом и ИТК 2-го поколе-ния, показало, что глубокий MR на протяжении 18 или 24 мес не являлся предиктором достижения ремиссии, при которой можно было бы рекомендовать отмену терапии (Falchi, 2013). Более того, достижение устой-чивого MR^{4,5} не влияло на сокращение в будущем ри-ска дальнейшей трансформации ХМЛ или смерти (Falchi et al., 2013). Исходя из этого, глубокий MR в на-стоящее время не включен в определение оптимально-го ответа на лечение в рекомендациях ELN от 2013 г.

Кроме того, преимущества с точки зрения долго-срочных результатов достижения MR⁵ против MR^{4,5} или MR⁴ против MR⁴ в настоящее время не доказаны. В перспективе долгосрочное наблюдение за большим

количеством пациентов с глубоким молекулярным от-ветом позволит пролить свет на эти вопросы. Тем не менее в настоящее время точная оценка глубокого MR представляет несомненный интерес, поскольку глубокий MR считается «воротами» к достижению главной цели будущего лечения ХМЛ – свободной от лечения ремиссии (Mahon, Etienne, 2014).

Достижение свободной от лечения ремиссии стано-вится приоритетной задачей терапии ХМЛ как с точки зрения пациентов, так и по причине фармакоэкономи-ческой целесообразности. Безопасное и полное пре-кращение терапии ИТК (с учетом возможности наступления беременности, предотвращения потенци-альных поздних осложнений лечения) является важ-ной задачей, особенно при лечении молодых пациен-тов с ХМЛ, которым желательно обеспечить высокую продолжительность и оптимальное качество жизни. Актуальность прекращения терапии при ХМЛ также высока, если речь идет о системе здравоохранения. Поэтому в настоящее время инициирован ряд иссле-дований, которые позволят разработать критерии от-мены терапии при ХМЛ. Некоторые из них уже имеют результаты, другие еще только в процессе набора дан-ных (табл. 2).

В последние годы пилотные клинические исследо-вания определили перспективы прекращения ИТК-те-рапии у больных с длительным глубоким молекуляр-ным ответом. В экспериментальных исследованиях была показана возможность прекращения назначения иматиниба пациентам с ХМЛ с полным молекулярным ответом (CMR) на протяжении не менее 2 лет. Имеются данные многочисленных исследований (Merante, 2005; Breccia, 2006; Okabe, 2007; Russelot, 2007; Verma, 2008; Guastafierro, 2009), а также клинического исследова-ния STIM (STop IMatinib) о случаях прекращения тера-пии у пациентов, достигших стабильного MR (Mahon, 2010). Они впоследствии были дополнены новыми ре-зультатами (Takahashi, 2012; Ross, 2013; Thielen, 2013; Russelot, 2014). В качестве факторов, потенциально связанных с успешным прекращением терапии имат-инибом, рассматривается скорость достижения молеку-лярного ответа. При более коротком периоде достиже-ния *BCR-ABL1*-негативного статуса и значительной продолжительности глубокого MR рассматривается возможность прекращения терапии. В то же время, нет четких критериев для стратификации пациентов с це-лью выделения группы претендентов для отмены тера-пии. По этим причинам несколько текущих исследова-ний рассматривают достижение MR⁴ (или глубже) в качестве первичного обязательного условия для включения в исследование.

Промежуточный анализ первых 200 пациентов, включенных в исследование European Stop Kinase Inhibitor (EURO-SKI), который был представлен

в 2014 г. на заседании Американского общества гема-тологии, показал, что экономия средств для восьми стран – участниц данного проекта составила 7 млн евро только в первый год исследования (Mahon et al., 2014). Эффективность и безопасность стратегий отме-ны лечения ИТК и факторы прогнозирования для успешного прекращения терапии продолжают иссле-доваться в ряде клинических испытаний.

Кроме того, продолжительность сохранения ответа и глубина MR, а также другие факторы могут быть ис-пользованы для прогноза возможностей прерывания лечения ИТК. В исследовании STIM ретроспективно оценивали несколько потенциальных предикторов развития молекулярного рецидива. Вероятность сохра-нения стабильного CMR после прекращения терапии была выше в группе больных с низкими показателями по шкале Сокаля по сравнению с промежуточными или высокими группами риска. В исследовании TWISTER показано, что высокий риск по шкале Сокаля на момент постановки диагноза был самым сильным предиктором молекулярного рецидива при отмене терапии (Ross, 2012).

Представляет определенный интерес и тот факт, что показатели по шкале Сокаля иллюстрируют агрессив-ность заболевания на момент постановки диагноза и до сих пор имеют значение для прогноза исходов за-болевания на фоне проводимого лечения. Другими известными модифицирующими факторами является возраст пациента и низкий показатель риска по шкале Сокаля (Ross, 2012; Takahashi, 2012).

Выявление других прогностических факторов требу-ет глубокого статистического анализа большого кон-тингента больных, что является дальнейшей целью исследований EURO-SKI и STIM2.

Исследование STIM2 стартовало во Франции в 2011 г. и в настоящее время продолжается. В это ис-следование были включены пациенты с ХМЛ, получа-ющие терапию только иматинибом в качестве един-ственного агента, с теми же критериями включения, как в STIM1, т.е. поддержание CMR на протяжении по крайней мере 2 лет терапии. Критерии молекуляр-ного рецидива также были идентичные. Предвари-тельные результаты показали, что кумулятивная часто-та молекулярного рецидива в группе из 127 пациентов составила 46% (95% ДИ 38-56) в течение 24 мес наблю-дения (Mahon, 2013).

Поскольку идентификация пациентов, которые могли бы получить наибольшую выгоду от прекраще-ния терапии ИТК, остается ключевой задачей, важно определить оптимальную продолжительность молеку-лярного ответа, позволяющую прекратить лечение. Данный аргумент имеет решающее значение для ини-циирования новых исследований. Этот же аспект яв-ляется одним из направлений организованного ELN исследования EURO-SKI, в котором участвуют более десяти стран. Критерии включения в исследование не такие строгие, как в исследованиях STIM: длитель-ность терапии ИТК до включения ≥3 лет и отсутствие результатов ПЦР *BCR-ABL* >0,01% в течение послед-него года, то есть устойчивый глубокий молекулярный ответ MR⁴ должен быть подтвержден. Нулевая гипоте-за данного исследования заключается в том, что без-рецидивная выживаемость в течение 6 мес будет ≤40%.

Предварительные результаты исследования EURO-SKI были представлены ЕНА в 2014 г. Среди первых 200 пациентов из 8 стран у 123 не было молекулярного рецидива на протяжении первых 6 мес наблюдения. Таким образом, безрецидивная выживаемость к 6 мес прекращения лечения составила 61,5% (95% ДИ [54,4%; 68,3%]), что доказывает несостоятельность ну-левой гипотезы (p<0,0001) (Saussele, 2014).

Таким образом, ранний молекулярный ответ, глубина молекулярного ответа, а также сохранение глубокого молекулярного ответа в динамике (по крайней мере на протяжении ≥2 лет) являются важными критериями в разработке будущей стратегии отмены лечения ИТК у пациентов с ХМЛ. В то же время стратегия отмены лечения ИТК требует создания сертифицированного лабораторного контроля молекулярного ответа при те-рапии ХМЛ. Поэтому в настоящее время особую важ-ность приобретает раннее назначение ИТК пациентам с ХМЛ, эффективный контроль и мониторинг резуль-татов лечения, чтобы у пациентов был шанс на отмену специфической терапии в будущем.

Таблица 2. Клинические исследования по отмене терапии у пациентов с ремиссией ХМЛ					
Исследование	Число пациен-тов	Лечение перед отменой	Ответ, требующийся для прекраще-ния терапии	Определение рецидива	Ремиссия без лечения, % (медиана наблюдения)
Иматиниб STIM1	100	ИФН, затем иматиниб ≥3 лет	MR ^{4,5} ≥2 лет	Потеря MMR или ≥1-log увеличение BCR-ABL	39 (55 мес)
STIM2	200	иматиниб ≥3 лет	MR ^{4,5} ≥2 лет	Потеря MMR или ≥1-log увеличение BCR-ABL	Предварительно – 46 (95% ДИ 38-56) (2 года)
ALLG CML8	40	иматиниб ≥3 лет	MR ^{4,5} ≥2 лет	Потеря MMR или подтвержденная потеря MR ^{4,5}	45 (42 мес)
В соответствии с STIM, EURO-SKI	80 200 (план 700)	иматиниб ≥3 лет иматиниб, нилотиниб, дазатиниб	MR ^{4,5} ≥2 лет MR ⁴ ≥1 год	Потеря MMR	64 (23 мес) Предварительно – 61 (95% ДИ 54-68) (6 мес). Исследование продолжается
Нилотиниб/дазатиниб STOP 2G-TKI pilot	50	нилотиниб или дазатиниб	CMR для медианы 29 мес (лимит 21-39)	Потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTfreedom	175	нилотиниб 1-я линия	MR ^{4,5} ≥1 год	Потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTop	117	2-я линия нилотиниб (≥3 лет в целом; ≥2 лет нилотиниб)	MR ^{4,5} ≥1 год	Подтвержденная потеря MR ⁴ или любая потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTpath	1058	иматиниб (≥2 лет) и нилотиниб	MR ^{4,5} ≥1 год vs MR ^{4,5} ≥2 лет	Подтвержденная потеря MR ⁴ или любая потеря MMR	Исследование продолжается
DASFREE (CA180-406)	74	дазатиниб >2 лет	MR ^{4,5} ≥1 год	Потеря MMR	Исследование продолжается

АФИНИТОР: Прерывая замкнутый круг традиционной терапии



аBC

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



аRCC

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



PNET

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

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющих доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Афинитор. Форма выпуска:** таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг или 10 мг эверолимуса. **Показания к применению:** Дозировка 5 мг и 10 мг: – Лечение прогрессирующего гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного рака молочной железы в комбинации с экземеостаном 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 субэпендимальной 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 субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЕГА), 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, лимфоцелла, тромбоз эмболия вен, тромбоз трансплантата, тромбоз эмболия легочной артерии, одышка, воспаление глотки, нарушение дыхания, кровохарканье, гастрит, ощущение сухости во рту, боль в животе и рту, дисфагия, диспепсия, повышение уровня билирубина, ладонно-подошвенный эритродизестезийный синдром, розовый лишай, эритема, кожная эксфолиация, онихомалиция, поражения кожи, умеренная алопеция, боль в суставах, повышение уровня креатинина, почечная недостаточность (в том числе острая почечная недостаточность), протеинурия, инфекции мочевыводящих путей, вторичная аменорея/дисбаланс ЛГ / ФСГ, аменорея, повышение уровня ЛГ, нерегулярные менструации, менструации с задержкой, меноррагия, вагинальные кровотечения, кисты яичника, эректильная дисфункция, боль в груди, боль, раздражительность. **Регистрация:** PC UA/11439/01/01-02 от 20.04.2011. и UA/11439/01/03 от 29.07.2013. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

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

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

NOVARTIS
ONCOLOGY



АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

549945/AFI/A3/04.16/12000

Перспективы применения лапатиниба в терапии метастатического рака грудной железы с метастазированием в головной мозг

Анализ современных исследований

От 25 до 30% случаев рака грудной железы (РГЖ) характеризуются сверхэкспрессией онкогена ErbB2, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста (HER2). Гиперэкспрессия HER2 является негативным предиктором общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования; амплификация гена HER2, так же, как его коамплификация с другими онкогенами, связана со значительным снижением выживаемости пациентов. Лапатиниб представляет собой низкомолекулярный селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы с уникальным механизмом действия, поскольку обладает способностью связываться как с ErbB1-, так и с ErbB2-рецепторами. В настоящее время активно исследуется эффективность лапатиниба при гормоночувствительном HER2-положительном (HER2+) РГЖ, а также при метастазировании HER-положительного РГЖ в головной мозг.

Рандомизированные исследования, посвященные изучению терапии HER2+ гормоночувствительного метастатического РГЖ, указывают на то, что ингибитор тирозинкиназы лапатиниб может улучшить выживаемость без прогрессирования (ВБП) при его добавлении к эндокринной терапии. Клетки РГЖ с коэкспрессией HER2 и рецепторов эстрогена и/или прогестерона, как правило, устойчивы к эндокринной терапии. Гормоночувствительные клетки РГЖ, которые исходно не имели гиперэкспрессии EGFR или HER2, при повышении экспрессии этих рецепторов приобретают устойчивость к гормональной терапии.

Лапатиниб продемонстрировал активность *in vitro* в клеточных линиях РГЖ с амплификацией HER2 при применении в монотерапии, а также в комбинации с 5-фторурацилом (активный метаболит капецитабина) и трастузумабом. Исследования показывают, что лапатиниб и трастузумаб имеют комплементарный механизм действия и, возможно, механизмы развития резистентности к этим препаратам отличаются.

Обычно в лечении пациентов с HER2-положительным раком грудной железы (мРГЖ) и метастазами в головном мозге применяется хирургическое лечение в сочетании с облучением всего головного мозга или без радиотерапии, либо стереотаксическая радиохирургия (N. Lin, J. Bellon, E. Winer, 2004). На этапе доклинических исследований лапатиниб продемонстрировал активность в модели ксенотрансплантата клеток HER2+ мРГЖ в головной мозг (B. Gril, D. Palmieri, J. Bronder et al., 2008). Исследование I фазы LAPTEM, а также ретроспективные анализы и клинические случаи послужили основой для дальнейшего изучения возможностей лапатиниба в этой клинической ситуации.

На основании исследований II фазы руководство Американского общества клинических онкологов рекомендовало лапатиниб в сочетании с капецитабином для лечения пациентов с небольшими асимптоматическими метастазами в головном мозге (при условии, что пациенты ранее не получали лучевую терапию).

Анализ ключевого исследования фазы III, где сравнивались лапатиниб плюс капецитабин с монотерапией капецитабином при HER2+ мРГЖ, показал, что в группе комбинированной терапии заболевание метастазировало в ЦНС у меньшего количества пациентов, чем в группе монотерапии (D. Cameron, M. Casey, M. Press et al., 2008). Представляем обзор доступных на сегодняшний день результатов исследований II фазы, демонстрирующих возможности лапатиниба у пациентов с метастазами в ЦНС.

- В открытом исследовании II фазы изучалась эффективность лапатиниба в дозе 1500 мг в день у пациентов с HER2+ РГЖ и метастазами в головной мозг, невосприимчивыми к терапии трастузумабом и лучевой терапией. Частота объективного ответа в ЦНС (ЧОО) составила 6% (15/237). Диарея являлась наиболее распространенным побочным эффектом (ПЭ) (N. Lin, V. Dieras, D. Paul et al., 2009).

- В исследовании II фазы LANDSCAPE, где оценивалось сочетание лапатиниба с капецитабином у больных HER2+ мРГЖ, ранее не получавших лечения по поводу метастазов в головной мозг, 65,9% пациентов достигли объективного ответа в ЦНС; 49% испытали ПЭ 3-4-й степени, среди которых наиболее частыми были диарея, ладонно-подошвенный синдром и усталость (T. Bachelot, G. Romieu, M. Campone et al., 2013).

- В когорте пациентов из Великобритании, вошедших в исследование LEAP, общий уровень ответа у пациентов с метастазами в головной мозг составил 21% (7/34). Диарея, тошнота и рвота были наиболее частыми серьезными ПЭ в общей популяции (S. Sutherland, S. Ashley, D. Miles et al., 2010).

- В настоящее время для изучения эффективности и безопасности лапатиниба у пациентов с HER2+ мРГЖ и метастатическим поражением головного мозга проводятся три исследования (www.clinicaltrials.gov).

Монотерапия лапатинибом

В открытом многоцентровом клиническом исследовании II фазы оценивалась активность лапатиниба в дозе 750 мг перорально два раза в день у больных с HER2+ РГЖ и прогрессирующими метастазами в головном мозге, рефрактерных к предшествующей терапии трастузумабом и облучению всего мозга (N. Lin, V. Dieras, D. Paul et al., 2009). Протокол исследования был изменен, позволяя вступить в фазу расширения, где пациенты с рентгенологически подтвержденной прогрессией очагов в ЦНС могут выбрать терапию лапатинибом 1250 мг в сутки в сочетании с капецитабином 1000 мг/м² два раза в день в течение 14 дней через каждые 21 день. Первичной конечной точкой был объективный ответ со стороны ЦНС, который определялся как ≥50%-ное снижение объемного поражения ЦНС без увеличения дозы стероидов, ухудшения неврологических симптомов или прогрессирования опухолевого поражения за пределами ЦНС. Вторичные конечные точки включали безопасность и переносимость препарата, неврологические признаки и симптомы, ВБП и ОВ.

В общей сложности 242 пациента были разделены на две когорты: А (n=95), у участников которой общий функциональный статус по индексу ECOG колебался 0 до 1, и которые получали 1 или 2 предшествующие линии терапии трастузумабом; и когорту В (n=147) – функциональный статус по ECOG

составлял 2, и/или которые получали больше 2 режимов с включением трастузумаба.

В целом ЧОО со стороны ЦНС была 6%. Медиана ВБП составила 2,4 мес. При предварительном анализе у 19 (8%) больных наблюдалось снижение объемного поражения ЦНС на ≥50% и у 50 (21%) отмечалось уменьшение объема опухоли на ≥20%. Наблюдалась прямая связь между уменьшением объема очагов (≥20%) и улучшением ВБП и неврологической симптоматики (табл. 1).

Пятьдесят пациентов вступили в фазу расширения исследования; из них 20% получили объективный ответ со стороны ЦНС и у 40% отмечалось снижение объема поражения ЦНС на ≥20%. Медиана ВБП составила 3,65 мес (95% ДИ 2,43-4,37).

Терапия лапатинибом в целом хорошо переносилась; 17 пациентов (7%) отказались от лечения из-за ПЭ; понос был единственным ПЭ, приведшим к отказу от лечения более чем одного пациента (n=2). Наиболее частыми ПЭ у больных, проходивших терапию лапатинибом в сочетании с капецитабином в фазе расширения, были ладонно-подошвенный синдром (45%), диарея (37%) и тошнота.

Авторы исследования пришли к выводу, что терапия лапатинибом способствовала регрессии метастазов в ЦНС у пациентов, у которых заболевание прогрессировало, несмотря на терапию трастузумабом и облучение. Дополнительная эффективность была замечена, когда к лапатинибу был добавлен капецитабин.

В другом исследовании II фазы (N. Lin, L. Carey, M. Liu et al., 2008) оценивали безопасность и эффективность лапатиниба у пациентов с HER2+ РГЖ, у которых метастазы в ЦНС развились во время или

Таблица 1. Обобщение эффективности монотерапии лапатинибом (N. Lin, V. Dieras, D. Paul et al., 2009)

	Когорта А (n=94)	Когорта В (n=143)	Общее (n=237)
Наилучший общий ответ, n (%) ¹			
ПО	0	0	0
ЧО	6 (6)	9 (6)	15 (6)
СЗ	41 (44)	47 (33)	88 (37)
ПЗ	39 (41)	69 (48)	108 (46)
Неизвестно	8 (9)	18 (13)	26 (11)
Уровень ответа (ПО + ЧО) (четко 95% ДИ) ²	6 (6) (2,4-13,4)	9 (6) (2,9-11,6)	15 (6) (3,6-10,2)
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	2,73 (1,87-3,45)	2,07 (1,87-2,79)	2,40 (1,87-2,79)
Медиана выживаемости, мес (95% CI)	9,56 (6,18-NE)	5,49 (4,73-7,03)	6,37 (5,49-8,25)

ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ПЗ – прогрессирование заболевания; ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания

¹ Наилучший ответ, достигнутый в исследовании, начиная с 8 недель после назначения препарата и до прогрессирования заболевания.

² Объективный ответ со стороны ЦНС, определяемый как уменьшение общего объема поражения ЦНС на ≥50% без прогрессирования за пределами ЦНС, дополнительного увеличения дозы стероидов и ухудшения неврологических симптомов.

Продолжение на стр. 22.

Перспективы применения лапатиниба в терапии метастатического рака молочной железы с метастазированием в головной мозг

Анализ современных исследований

Продолжение. Начало на стр. 21.

после лечения трастузумабом. Пациенты перенесли предшествующее облучение всего головного мозга и/или стереотаксическую радиохирургию. Первичной конечной точкой в исследовании был объективный ответ (ПО плюс ЧО со стороны ЦНС), оценивавшийся с помощью критериев RECIST. Пациенты получали лапатиниб 750 мг перорально два раза в день непрерывными 4-недельными циклами.

В исследование были включены 39 пациентов; 72% получили ≥ 3 предшествующих режимов химиотерапии и 28% ранее перенесли ≥ 3 схем лечения, включавших трастузумаб и химиотерапию. Большинство получили предварительное облучение, причем 28% из них — как облучение всего головного мозга, так и стереотаксическую радиохирургию.

Один пациент достиг ЧО, в итоге общий уровень ответа со стороны ЦНС составил 2,6% (95% ДИ условное значение, 0,21-26); медиана ВБП для этого пациента составила 11,3 мес. Медиана времени до прогрессии составила 3,0 мес (95% ДИ, 2,3-3,7). У семи пациентов (18%) в течение 16 недель отсутствовало прогрессирование заболевания как в головном мозге, так и в очагах за пределами ЦНС. По результатам поискового анализа у трех пациентов достигнуто объемное сокращение поражения ЦНС по меньшей мере на 30% и у семи — в пределах от 10 до 30%.

Три пациента прекратили лечение из-за токсичности; у одного пациента наблюдалось повышение уровня трансаминаз 3-й степени, у одного развились понос и анорексия и один пациент перенес эндокардит (связь которого с терапией лапатинибом считается маловероятной). Один пациент умер во время терапии (причина смерти неизвестна). Четверо пациентов испытали бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% (диапазон 44-49%).

Таблица 2. Объективный ответ со стороны ЦНС (T. Bachelot, G. Romieu, M. Campone et al., 2013)	
Уменьшение на	Пациенты (n=44), n (%)
>80%	9 (20)
50-80%	20 (45)
20-50%	6 (14)
0-20%	2 (5)
Прогрессирование (за пределами ЦНС у 2 пациентов)	7 (16)

Таблица 3. Характеристики пациентов и наилучший ответ на лечение в подгруппе пациентов с метастазированием в головной мозг (n=341)		
Средний возраст (диапазон)		49 (28-64)
Наилучший ответ, n (%)		
ПО		1 (3%)
ЧО		6 (18,2%)
СЗ		19 (57,6%)
ПЗ		6 (18,2%)
Недоступен для оценки		1
Уровень объективного ответа (ПО/ЧО)	7/33	21% (95% ДИ, 9-39)
Клинические преимущества (ПО/ЧО/СЗ >6 мес)	16/33	48% (95% ДИ, 31-60)

¹Доступны для оценки 33.
ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ПЗ – прогрессирование заболевания; ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания

Авторы отмечают, что дальнейшие исследования эффективности лапатиниба у больных с HER2+ РГЖ и метастазами в головном мозге и высоким уровнем резистентности к предшествующей терапии должны проводиться с использованием в качестве первичной конечной точки объемных изменений очагов в ЦНС.

Лапатиниб в сочетании с капецитабином

В открытом многоцентровом клиническом исследовании II фазы LANDSCAPE изучалась эффективность комбинированной терапии лапатинибом и капецитабином у пациентов с ранее не леченными метастазами HER2+ РГЖ в головной мозг (то есть ранее не получали радиотерапии, капецитабина и лапатиниба). В рамках исследования пациентам назначался лапатиниб 1250 мг перорально ежедневно непрерывно в течение 21 дня вместе с капецитабином 2000 мг/м² перорально ежедневно в дни с 1-го по 14-й.

Первичная конечная точка – объективный ответ со стороны ЦНС, определяемый как объемное уменьшение поражения ЦНС на 50% или более (при отсутствии использования стероидов), отсутствие прогрессирования неврологических симптомов и заболевания за пределами ЦНС. Ответы были подтверждены через 4 недели после первоначального ответа.

В общей сложности 45 пациентов были включены в исследование, из них 44 (98%) доступны для анализа эффективности; медиана наблюдения составила 21,2 мес (диапазон 2,2-27,6 мес). Двадцать девять пациентов достигли объективного ответа со стороны ЦНС (65,9%, 95% ДИ, 50,1-79,5). Данные относительно объемного сокращения очагов ЦНС приведены в таблице 2.

При оценке 42 из 45 пациентов по критериям RECIST 2 пациента (5%) имели ПО и 22 пациента (52%) – ЧО, что соответствует объективному ответу в ЦНС на уровне 57%. Стабилизация заболевания отмечена у 15 пациентов (36%), у 3 пациентов (7%) заболевание прогрессировало на фоне лечения. Медиана ВБП составила 5,5 мес. Медиана ОВ составила 17 мес (95% ДИ, 13,7-24,9) (T. Bachelot, G. Romieu, M. Campone et al. 2013).

ПЭ класса 3 или 4 выявлены у 22 пациентов (49%), у 31% из них наблюдался только один тяжелый ПЭ. У четырех пациентов лечение было прекращено из-за токсичности; не зарегистрировано ни одного случая смерти, связанного с токсичностью.

Программа LEAP

Открытое многоцентровое международное исследование Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) было посвящено оценке эффективности лапатиниба в сочетании с капецитабином у пациентов с HER2+ РГЖ и метастазами в головной мозг. Пациенты имели HER2+ местнораспространенный или мРГЖ, устойчивый к терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом. Пациенты получали лапатиниб в дозе 1250 мг перорально один раз в день непрерывно в течение 21 дня и капецитабин 2000 мг/м² перорально ежедневно в двух разделенных дозах (в дни с 1-го по 14-й каждые 21 день). Отдельно были представлены результаты лечения популяции пациентов из Кореи (J. Ro, S. Park, S. Kim et al., 2012) и Великобритании (S. Sutherland, S. Ashley, D. Miles et al., 2010).

Из 186 пациентов, включенных в исследование в шести медицинских центрах Кореи, у 58 исходно наблюдались признаки метастазирования в головной мозг, у 28 пациентов (48,3%) опухоли имели экспрессию гормональных рецепторов. Группа пациентов с метастазами в головной мозг, по сравнению с остальными, характеризовалась значительной средней продолжительностью предварительной терапии трастузумабом (35,4 против 20,6 недели, p=0,02). Предшествующее лечение метастазов в головной мозг включало облучение всего головного мозга (n=35),

стереотаксическую радиохирургию или гамма-нож (n=10), хирургическое иссечение (n=3), а также 1 пациент перенес интратекальную терапию лептоменингеальной болезнью (J. Ro, S. Park, S. Kim et al., 2012).

Ответ со стороны ЦНС определялся у 47 пациентов независимыми экспертами с использованием последовательных отчетов магнитно-резонансной томографии. У 2 пациентов отмечался полный ответ, у 6 пациентов – частичный, еще 20 пациентов имели признаки радиологического улучшения разной степени. В общей сложности у 28 из 54 пациентов (51,9%; 95% ДИ, 38,5-65,2) наблюдалась ремиссия заболевания или уменьшение опухоли.

У 8 пациентов произошла стабилизация заболевания продолжительностью ≥ 6 мес и 4 пациента имели стабилизацию заболевания продолжительностью <6 мес. У 7 пациентов заболевание прогрессировало. В популяции пациентов с метастазами в мозг существовала значимая связь между ответом на лечение в ЦНС и системным ответом (p=0,0001). ВБП составляла 18,7 недели у пациентов с метастазами в головной мозг и 19,4 недели у пациентов без таковых (p=0,88). ОВ составила 48,9 недели у пациентов с метастазами в головной мозг и 64,6 недели у пациентов без таковых (p=0,23). В этом анализе авторы не учитывали развитие побочных реакций на лечение.

S. Sutherland и соавт. сообщили о результатах лечения когорты из 162 пациентов, включенных в программу LEAP в пяти медицинских центрах Великобритании. У 34 больных с метастазами в ЦНС, включенных в этот анализ, ЧОО составила 21% (95% ДИ, 9-39). ЧОО со стороны ЦНС была ниже у пациентов, ранее принимавших капецитабин, чем у тех, кто никогда не получал этот препарат (16,7 против 30%, p=0,2). Медиана ВБП составила 22 недели (95% ДИ, 15-28); среднее время до прогрессирования заболевания у пациентов, ранее принимавших капецитабин, по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат, составляло 17 недель против 30 (p=0,06). Наилучший ответ на лечение показан в таблице 3 (S. Sutherland, S. Ashley, D. Miles et al., 2010).

Наибольшая частота сообщений о ПЭ, связанных с лечением, отмечена именно в общей популяции исследования LEAP в Великобритании (всего 356 случаев). В полный список ПЭ вошли: диарея, рвота, тошнота, дегидратация, боль в груди, лихорадка, нейтропения, одышка, легочная эмболия, усталость, целлюлит, воспаление слизистых оболочек, ладонно-подошвенный синдром. Два пациента испытали значительное снижение фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходным (снижение на 35 и 38,5% на 120 и 48 дней соответственно). Также сообщалось о 10 случаях серьезных гепатобилиарных ПЭ, один из которых считается связанным с лечением. Не наблюдалось ПЭ со стороны легких.

Анализ существующих исследований показывает, что лапатиниб в сочетании с капецитабином может обеспечить клинические преимущества у тяжелых, ранее леченных пациентов с HER2+ РГЖ и метастазами в головной мозг. В настоящее время проводится несколько исследований, посвященных дальнейшему изучению возможностей лапатиниба, информация о которых доступна на сайте www.clinicaltrials.gov.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Катерина Котенко

Р.А. Абизов, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; **Я.В. Шкоба**, к. мед. н., доцент, заслужений лікар України; **Н.В. Божко**, к. мед. н., асистент, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МЗ України, м. Київ

Різновиди ятрогенних ускладнень в онкоотоларингологічних хворих

Науково-технічний прогрес за останні десятиліття набрав неймовірних обертів, особливо це відчутно в медичній галузі. Разом зі збагаченням медичної практики новими діагностичними та лікувальними технологіями з'явилися і негативні її прояви, передусім це стосується інвазивних, діагностичних методів дослідження, лікарських маніпуляцій та хірургічних втручань (В.В. Серов, 1999; О.Е. Бобров, 2003; G. Agnelli, 1997). У цьому контексті розгляд можливих причин ятрогенних ускладнень у хворих зі злоякісними пухлинами ЛОР-органів потребує особливої уваги і має профілактичну спрямованість.



Р.А. Абизов

Навіть неінвазивні променеві діагностичні дослідження, такі як ультразвукова діагностика, рентгеновська комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія, особливо при численних повторних дослідженнях, негативно впливають на імунну систему, провокують розвиток запізених генетичних і канцерогенних ефектів, порушення обмінних процесів (В.В. Серов, 1999; D.F. Cahill, 1983; A.O. Martin, 1984; M.W. Miller, 1985). Треба зазначити, що кількість ятрогенних ускладнень (що виникли на тлі проведених діагностичних та лікувальних втручань) складає досить велику частку від кількості загальних лікарських ускладнень, і це питання, на жаль, актуальне і на зараз. Згідно з даними ООН, ще в 1995 році доходи світової індустрії медичної допомоги перевищили 2 трлн доларів (А.П. Радзиховський, Л.В. Кейсевич, 2002).

Ятрогенії, або ятрогенні захворювання, — це патологічні процеси, які виникають від необережних, помилкових, некваліфікованих дій лікаря та охоплюють широке коло ускладнень: від психічної травми до негативних наслідків діагностичного дослідження, анестезіологічного забезпечення, консервативного і хірургічного лікування (Р.А. Абизов, Я.В. Шкоба, В.О. Шкорботун, 2004). Усі види ятрогенних випадків умовно можна поділити на 5 груп:

- 1) ускладнення, зумовлені помилками на етапі обстеження хворого (недостатній огляд, збір анамнезу, неправильна інтерпретація допоміжних методів обстеження);
- 2) вади та огріхи інвазивних та інструментальних методів дослідження, а також лікарські маніпуляції;
- 3) ускладнення, що виникають при консервативному лікуванні;
- 4) різновиди ятрогенних ускладнень, що виникають під час хірургічного втручання;
- 5) ятрогенні ускладнення, що розвиваються на тлі психогенної травми, завданої медичним персоналом.

Доречно було б розглянути наведені ятрогенні проблеми на конкретних випадках, що найбільш часто зустрічаються в практиці отоларинголога.

Ятрогенні процеси першої групи часто пов'язані з недостатнім збором анамнезу. Наприклад, у клініку надходить хворий Н. з діагнозом рак гортані з переходом на гортаноглотку. Такому хворому виконано ларингектомію з резекцією ротоглотки. А під час оперативного втручання було виявлено підозрілу ділянку на стінці стравоходу. Хірурги оцінили таку виразку як додаткове пухлинне вогнище, у зв'язку з чим було проведено резекцію в необхідному обсязі (тобто в півтора раза обсяг видаленої тканини перевищував площу виразки). Операція загалом закінчилася накладанням глотково-стравохідного співустья, що істотно збільшило тривалість післяопераційного періоду. У подальшому через брак достатнього обсягу тканин утворився рубцевий стеноз цієї шийної ділянки стравоходу, що потребувало його регулярного бужування. Цієї ситуації можна було б уникнути, якби хворий чи його родичі своєчасно повідомили про наявність у нього

пептичної виразки стравоходу. Віброскопія з цитогістоморфологічним дослідженням дозволила б підтвердити зарубцьовану виразку стравоходу. Тому в нашому випадку можна зробити висновок про те, що недостатньо ретельний збір анамнезу призвів до незворотних сумних наслідків.

Ятрогенні процеси другої групи доволі численні й різноманітні. Вони виникають переважно через необережні або некваліфіковані дії медичних працівників, рідко — через аномалії анатомічної будови та трагічний збіг обставин. Типовим прикладом є пункція верхньощелепної пазухи, що зазвичай вважається легким, але не зовсім безпечним втручанням. Так, найбільш частим ускладненням слід вважати емфізему щок, запалення охрясті, формування субперіостального абсцесу та флегмони щок з набряком нижньої повіки, а також такі небезпечні стани, як абсцес і флегмона орбіти, емболія, тромбоз печеристого синусу. Головну роль у виникненні ятрогенній відіграє послаблення настороженості з боку лікаря. Іноді виникають труднощі зі встановленням аномалій будови верхньощелепної пазухи.

Типовими ятрогеніями третьої групи можна вважати променеві реакції та ушкодження лор-органів у онкоотоларингологічних хворих. Консервативна (променева) терапія злоякісних новоутворень поряд зі значною лікувальною дією може ускладнитися цілою низкою ятрогенних захворювань. Наші спостереження дозволили встановити таку структуру (ранніх і пізніх) променевих ускладнень лор-органів:

- гострий радіоепітеліт;
- гострий радіоепідерміт;
- променевий набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів;
- променевий фіброз;
- хондроперихондрит гортані і вушної раковини;
- ерозивна кровотеча;
- променева виразка глотки;
- променевий (наведений) рак;
- некроз скроневої кістки.

Одним з основних шляхів профілактики променевих уражень є розробка і правильна реалізація оптимального індивідуального плану променевої терапії, а також індивідуальна дозиметрична та медикаментозна підготовка хворого до цього лікування. Для успішного запобігання та ефективної

боротьби з ятрогенними ускладненнями консервативної терапії лікарям слід опанувати відповідні знання і уважно вивчати та аналізувати дію різних консервативних чинників на організм людини, навіть якщо на перший погляд вони зовсім нешкідливі.

Четверта група охоплює численні та різноманітні ускладнення, які виникають під час хірургічних втручань або в післяопераційному періоді. Не всі ускладнення зумовлюються людським фактором, тобто неухважністю або некваліфікованістю лікаря. В онкоотоларингології, як і в будь-якій іншій хірургічній спеціальності, неможливо досягнути 100% ефективного лікування. Наприклад, медичні травми гортані та трахеї можуть призвести до паралічів гортані, рубцевих стенозів (після реанімаційних втручань), аспіраційних ускладнень у трахеотомованих хворих, посттравматичних деформацій і дефектів трахеї після трахеотомії, хондроперихондритів і трахеомалії. Для запобігання численним ятрогенним ускладненням унаслідок хірургічних втручань на лор-органах необхідно мати відповідний рівень кваліфікаційної підготовки, увесь час його підвищувати, знати причини і обставини, які призводять до побічних процесів, бути уважним при їх очікуванні, намагатися передбачити будь-які, навіть дуже рідкісні, казуїстичні випадки.

П'ята група помилок та ускладнень в онкоотоларингологічній практиці зумовлюється психологічними травмами і пов'язана з питаннями деонтології. Відомо, що 70% усіх хвороб, у тому числі й онкологічних захворювань, належать до психосоматичних. Отже, необережне слово, недоречний жарт стосовно здоров'я пацієнта негативно впливають на перебіг захворювання, пригнічують душевний стан людини. Брутальність, нечутливість по відношенню до хворого також зумовлюють тяжкість клінічного перебігу захворювання, виникнення психоневротичних реакцій. У разі особливо гострої психологічної реакції на своє захворювання (реакції на стрес) у пацієнта може розвинути справжній реактивний психоз, часто з суїцидальними діями. Не менш тяжку стресову ситуацію, нервову напруженість відчуває й лікар, від якого очікується витримка, співчуття та дипломатичність у спілкуванні з часто розлюченими пацієнтами, їхніми родичами та близькими.

Ретельний аналіз кожного клінічного ускладнення згідно з наведеною класифікацією дозволить встановити недоліки обстеження та лікування, групи ризику, і тим самим мінімізувати їх розвиток. Таким чином, за системного підходу до вивчення кожного випадку ятрогенного ускладнення вдається встановити етіопатогенетичний його чинник, призначити адекватну терапію і, що найголовніше, своєчасно запобігти виникненню.

В Україні припиняє дію Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями



30 березня відбулося чергове засідання Комітету Верховної Ради (ВР) України з питань охорони здоров'я (далі – Комітету), під час якого учасники розглянули цілу низку проблем – як суто фахових, так і дотичних до медицини. Кожна з них, безсумнівно, має важливе значення і для галузі, і для суспільства загалом.

Однією з численних тем для обговорення стала можливість продовження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 р.

Як зазначив заступник міністра охорони здоров'я Віктор Вікторович Шафранський, у 2016 р. добігає кінця чинна Програма, тому МОЗ наприкінці минулого року створило на базі Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика робочу групу з розробки нової Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на 2017-2021 рр. Також група, до складу якої увійшли науковці, організатори та фахівці-онкологи, вивчала питання щодо гармонізації критеріїв якості медичної допомоги населенню, фінансових зобов'язань держави та забезпечення рівних можливостей отримання онкологічної допомоги. Робоча група провела низку засідань (у тому числі й виїзних у Черкасах і Львові, де профільна спільнота розглядала проект цієї програми). 28 березня у МОЗ відбулася нарада, в якій взяли участь головні лікарі всіх обласних онкодиспансерів, онкоцентрів, профільних кафедр вузів. За її результатами планується розширити склад групи та проводити засідання 1 раз на два тижні, а вже у травні винести проект на обговорення громадськості під час ХІІІ з'їзду онкологів та радіологів. «Сьогодні, відповідно до постанови КМУ від 1 березня 2014 р. № 65 «Про економію державних коштів та недопущення втрат бюджету», МОЗ заборонило розробку нових державних цільових програм, тому я прошу підтримки Комітету щодо внесення змін до постанови, яка формально унеможливає продовження програми «Репродуктивне здоров'я нації» (завершилася у 2015 р.) та Національного плану дій щодо реалізації Конвенції прав дитини (дію останнього буде припинено у 2016 р.)», – сказав він.

Питання викликало жваву дискусію, яка стосувалася проблеми корупції під час вибору ліків для закупівлі за державні кошти, несвоечасного надходження медикаментів, закуплених у 2015 р., цілковитої незабезпеченості ліками деяких обласних онкодиспансерів, придбання препаратів сумнівної якості (які не мають досвіду застосування у дітей, відповідної сертифікації тощо). «У 2015 р. близько 50% медикаментів закуповувалися через Комітет з конкурсних торгів МОЗ, приблизно така ж частина, включаючи препарати для лікування онкопатології у дорослих і дітей, – через спеціалізовані міжнародні організації. Із закупівель МОЗ на 1,1 млрд грн більш ніж 95% вже доставлено в регіони, поставки від міжнародних організацій очікуються в липні – вересні поточного року», – запевнив В.В. Шафранський.

«Потрібно врахувати всі помилки, допущені міжнародними організаціями, а також те, що при наданні цим установам номенклатури ліків не уточнювались їхні характеристики (доказова база, досвід застосування у дітей тощо). Хочу підкреслити, що міжнародні організації лише пропонують певні позиції, а затверджує їх МОЗ. Крім того, не встановлювалися чіткі ліміти часу їх поставок, у результаті чого країна залишилася без ліків. Враховуючи складність ситуації, пропоную перерозподілити надлишок державних коштів, отриманих від перевиконання деяких планів, на придбання у 2016 р. ліків для дорослих пацієнтів онкологічного профілю», – додала перший заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я Оксана Анатоліївна Корчинська.

Комітетом прийнято рішення заслухати висновки профільної групи через два місяці.

Підготувала Ольга Радучич

Дерматологи і онкологи: «горячие» точки соприкосновения

1-2 апреля в г. Киеве под эгидой Украинской академии дерматовенерологии в рамках постоянно действующей обучающей программы, иницированной этой общественной организацией, состоялся тренинг, посвященный вопросам дерматоонкологии. В течение двух насыщенных дней специалисты из разных регионов Украины ознакомились с современными возможностями диагностики и основными принципами лечения опухоли кожи.

Обучающая программа тренинга предполагала доскональное освоение метода дерматоскопии на разных видах оборудования в разных анатомических зонах. Активно обсуждался алгоритм оценки дерматоскопических изображений, разнообразие дерматоскопических структур и их корреляция с результатами патоморфологического исследования, рассматривались особенности подготовки образцов для проведения патоморфологической диагностики. Отдельный мастер-класс был посвящен основам криохирургии с использованием современной аппаратуры. И конечно, особое внимание уделялось обсуждению основных онкологических заболеваний кожи: меланомы и базально-клеточной карциномы (БКК).



О современных подходах к диагностике и лечению меланомы рассказала старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухоли кожи и мягких тканей Национального института рака, кандидат медицинских наук Мария Николаевна Кукушкина. Анализируя данные Национального канцер-регистра, она отметила планомерный рост заболеваемости меланомой среди

разных возрастных групп, а также отличия по качеству ее диагностики в разных регионах Украины. Самый высокий уровень выявления меланомы отмечается в г. Киеве, который также лидирует по выживаемости пациентов; наихудшие показатели зафиксированы в Черновицкой области. За год в Украине регистрируется более десяти случаев меланомы у детей. Около 5% меланом лишены пигмента, что существенно затрудняет их выявление (может помочь дерматоскопия).

Все подозрительные новообразования должны подвергаться эксцизионной биопсии с последующим гистологическим исследованием. Эксцизионная биопсия выполняется под местной анестезией, но анестетик не вводится в пигментное образование или под него. Иссечение опухоли производится с отступом от края 2-3 мм (обязательно захватывая подкожно-жировую клетчатку и не проникая под собственную фасцию). Инцизионная биопсия (иногда punch-биопсия) может выполняться при опухолях больших размеров или расположенных в зонах, где закрытие дефекта кожи проблематично, но в этом случае затруднено стадирование опухоли. Так, в исследовании D. Karimipour и соавт. (2005) проведение частичной биопсии у 1783 пациентов с меланомой привело к необходимости рестадирования опухоли после полного ее удаления в 21% случаев.

Согласно европейским рекомендациям, при подтверждении диагноза меланомы хирургическое лечение должно быть проведено в пределах 4-6 нед. Иссечение делается в форме эллипса, длинная ось которого направлена по ходу лимфооттока (либо в естественных складках кожи при локализации на лице и шее). Границы иссечения зависят от толщины опухоли по Breslow и составляют 0,5-2 см. Для выявления метастазов при первично-локализованной меланоме кожи выполняется биопсия сторожевого лимфоузла. При единичных отдаленных метастазах может быть эффективным хирургическое лечение. Важным прогностическим (неблагоприятным) признаком при метастатической меланоме кожи является повышенный уровень лактатдегидрогеназы.

В течение последних 5 лет наблюдается стремительная эволюция в лекарственном лечении меланомы, связанная с появлением таргетной терапии. Пионером в этой области стал BRAF-ингибитор вемурафениб, а новейшие исследования показывают преимущества совместного применения ингибиторов BRAF и MEK (таких как вемурафениб и кобиметиниб). Так, в исследовании coBRIM у 68% пациентов был достигнут объективный ответ на лечение комбинацией вемурафениба и кобиметиниба.

Завершая свое выступление, М.Н. Кукушкина отметила, что хотя не все доступные за рубежом средства зарегистрированы в Украине, пациента следует информировать обо всех существующих возможностях, включая



комбинированное лечение. Несмотря на ограниченную эффективность, может быть полезной системная химиотерапия (дакарбазин, при метастазах в мозг – темозоломид), а также интерферон.



Директор универсальной дерматологической клиники «Евродерм», ассистент кафедры дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Богдан Викторович Литвиненко рассказал о современных подходах к диагностике и лечению БКК. Он отметил, что базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи часто причисляют к немеланомным видам рака. Последние являются наиболее распространенной онкологической патологией. Заболеваемость БКК увеличивается с возрастом: около 90% опухолей диагностируется у лиц старше 50 лет. К основным анатомическим зонам поражения относят области, наиболее подверженные УФ-облучению.

Выделяют несколько морфологических форм БКК (поверхностная, узловая, склеродермоподобная, пигментная и др.). Дерматоскопическими критериями, свидетельствующими о наличии БКК, служат присутствие в новообразовании древоподобно разветвляющихся сосудов, синевато-серых оvoidных структур, паттерна «кленового листа» или «спиц в колесе», а также изъязвлений. При обнаружении множественных очагов БКК необходимо обследовать пациента на предмет серьезного наследственного заболевания – синдрома Горлина – Гольца. Помимо БКК, у таких пациентов могут наблюдаться поражения глаз, костной ткани, репродуктивной и нервной систем.

Хирургическое удаление БКК с отступом 3-5 см от края опухоли эффективно при малом их размере. Обычно проводится под местной анестезией, за исключением случаев, когда необходима пластическая операция для закрытия дефекта. Сложности возникают при нечетких границах опухоли, глубоко инфильтративном и местно-распространенном росте в некоторых анатомических зонах. Наиболее прогрессивным методом оперативного лечения БКК является микрографическая хирургия по Мосу, предполагающая удаление опухоли с интраоперационным гистологическим контролем границы иссечения. При больших опухолях, их агрессивном течении, нечеткой границе новообразования или в других сложных случаях хирургия по Мосу позволяет минимизировать как повреждение, так и риск рецидивов. К сожалению, этот метод сложен в выполнении и пока в Украине не практикуется. Доступными вариантами являются криохирургия жидким азотом, в том числе в сочетании с другими методами (иссечение, кюретаж), а также фотодинамическая терапия.

Первым и единственным в Украине пероральным таргетным препаратом, доступным для лечения пациентов с распространенной БКК, стал висмодегиб. Селективно блокируя сигнальный путь Hedgehog, он угнетает пролиферацию клеток БКК, что обуславливает его высокую эффективность, подтвержденную в исследовании ERIVANCE. Сегодня этот препарат входит в рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN) и доступен для пациентов в Украине. Критерием отбора для таргетной терапии висмодегибом является нерезектабельная или метастатическая БКК в случаях, когда не может быть проведено хирургическое и лучевое лечение.

На правах организатора Б.В. Литвиненко сообщил, что основная идея тренингов – обеспечение непрерывного обучения специалистов. Особое внимание, уделенное в этот раз принципам и подходам превентивной дерматоонкологии, продиктовано существенной (а нередко – критической) ролью дерматолога в выявлении опухоли кожи.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора



РАСШИРЯЕТ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БКК*



- **Первый и единственный препарат для таргетной терапии распространенной БКК*¹**
- **Эффективно поражает очаги заболевания вследствие специфического ингибирования пути Hedgehog²**
- **Пероральная терапия базально-клеточной карциномы кожи²**

ЭРИВЕДЖ® (ERIVEDGE®)

Состав: действующее вещество: vismodegib; 1 капсула содержит висмодегиба 150 мг
Лекарственная форма: капсулы.

Показания. Лечение взрослых пациентов с симптомной метастатической базально-клеточной карциномой и местно-распространенной базально-клеточной карциномой, которая не отвечает требованиям проведения хирургического вмешательства или лучевой терапии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо вспомогательному компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Женщинам детородного возраста, не отвечающим требованиям Программы по предотвращению беременности во время лечения препаратом Эриведж. Одновременный прием препаратов зверобоя.

Особенности применения. Внутриутробная гибель плода или тяжелые врожденные пороки. При применении беременными женщинами, препарат Эриведж может привести к внутриутробной гибели плода или развитию тяжелых врожденных пороков. Ингибиторы сигнального пути Hedgehog, такие как висмодегіб, как было продемонстрировано в исследованиях на многих видах животных, обладают эмбриотоксичным и/или тератогенным действием и могут вызывать тяжелые пороки развития, в т.ч. черепно-лицевые аномалии, пороки средней линии и дефекты конечностей. Препарат Эриведж не следует применять во время беременности. Медицинские работники должны проводить разъяснительную работу с пациентами, чтобы пациенты поняли и приняли во внимание все условия Программы по предотвращению беременности во время лечения препаратом Эриведж.

Способ применения и дозы. Эриведж предназначен для перорального применения. Капсулы следует глотать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Во избежание непреднамеренной экспозиции, капсулы нельзя открывать, ломать или жевать. Рекомендованная доза препарата составляет 1 капсула 150 мг 1 раз в сутки.

Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями при приеме препарата, о которых сообщалось у ≥ 30% пациентов, были мышечные спазмы (74,6 %), алопеция (65,9 %), нарушение восприятия вкуса (58,7 %), снижение массы тела (50,0 %), утомляемость (47,1 %), тошнота (34,8 %) и диарея (33,3 %).

Фармакологические свойства. Висмодегіб – пероральный низкомолекулярный ингибитор сигнального пути

Hedgehog. Передача сигнала Hedgehog при участии белка SMO ведет к активации и внутриядерной локализации факторов транскрипции глиома-ассоциированного онкогена и индукции целевых генов Hedgehog. Многие из этих генов участвуют в процессах пролиферации, выживания и дифференцировки. Висмодегіб связывается с белком SMO и угнетает его активность, блокируя передачу сигнала Hedgehog. После перорального приема висмодегиб всасывается и выводится с помощью процессов метаболизма и экскреции соединения, большая часть которого обнаруживается в кале – 82% от принятой дозы, и 4,4% – в моче. Висмодегіб и связанные с ним продукты метаболизма выводятся преимущественно путем печеночного метаболизма.

Сроки годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30 °C.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация представлена в сокращенном виде. Более детальная информация относительно препарата Эриведж содержится в инструкции для медицинского использования (утверждена приказом МЗ Украины от 21.10.2015 №687, регистрационное свидетельство №UA/14697/01/01).

ООО «Рош Украина», г.Киев, 04070, ул. П.Сагайдачного, 33

тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 40 www.roche.ua ukraine.medinfo@roche.com

Литература:

1. Сайт "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drlez.com.ua/> Пошук лікарських засобів, висмодегіб
2. Инструкция для медицинского применения препарата Эриведж (Приказ МЗ Украины №687 от 21.10.2015, р.уд. МЗ Украины № UA/14697/01/01 от 23.10.2015).

*БКК - метастатическая и местно-распространенная базально-клеточная карцинома

Базальноклеточная карцинома

Руководство Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), 2016 г.

Обзор

Базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи, известный как немеланомный рак кожи (НМРК), — наиболее распространенное онкологическое заболевание в США. Так, в 2006 г. было выявлено свыше 3,5 млн случаев НМРК, что превышает общее число случаев других онкологических заболеваний. Более того, частота возникновения НМРК быстро увеличивается. Распространенность базальноклеточной карциномы (БКК) в пять раз выше по сравнению с плоскоклеточным раком кожи (ПКР). Несмотря на редкое метастазирование, БКК и ПКР могут приводить к существенной локальной деструкции тканей наряду с обезображиванием и вовлечением в патологический процесс значительных участков мягких тканей, а также хряща и кости. Анализ ежегодных затрат на лечение этих двух заболеваний в США, по данным Medicare, составляет 400 млн долларов. Однако в целом НМРК имеет благоприятный прогноз.

Существует ряд факторов риска, ассоциированных с НМРК. Наиболее изученным канцерогенным фактором окружающей среды является солнечное облучение. Доказано, что кумулятивная доза солнечного

облучения коррелирует с развитием ПКР, но связь облучения с БКК представляется более сложной. Светлокожие люди, подвергшиеся чрезмерной инсоляции, находятся в группе наибольшего риска развития НМРК. Большинство из этих опухолей развиваются на участках кожи, попавших под солнечное облучение, особенно в области головы и шеи (80% всех случаев). Радиоактивное облучение, особенно в молодом возрасте, также ассоциируется с возрастанием риска развития НМРК.

Актинический кератоз является индуцированным солнцем предраковым поражением кожи, в то время как болезнь Боуэна рассматривается как ПКР in situ. Оба этих поражения при отсутствии лечения могут прогрессировать в инвазивную форму ПКР, обладающую метастатическим потенциалом.

Эксперты подчеркивают значимость информирования общественности о профилактике рака кожи. В то же время оговаривается, что сегодня остро необходимы исследования, посвященные оценке преимуществ превентивных мер, предпринимаемых с использованием интернет-ресурсов.

Генетические особенности

Активные исследования привели к пониманию генетических особенностей НМРК. Сигнальный путь Hedgehog играет ключевую роль в патогенезе БКК. Мутация в гене *PTCH1*, который расположен на хромосоме 9q и кодирует рецептор сигнального пути Hedgehog, лежит в основе возникновения синдрома базальноклеточного невуса (синдром Горлина — Гольца) и присутствует практически в 90% случаев отдельных БКК. При развитии НМРК часто возникают специфические ультрафиолет-индуцируемые мутации в гене-супрессоре *p53*. Также идентифицированы мутации в нескольких онкогенах (eg, *ras* и *fos*). Однако роль специфических онкогенов в развитии НМРК остается невыясненной.

Серьезную предрасположенность к развитию НМРК обуславливают определенные генетические синдромы, такие как альбинизм (отсутствие пигментации кожи), пигментная ксеродерма (заболевание, вызванное нарушением системы эксцизионной репарации ДНК) и синдром Горлина — Гольца. Определенные виды иммуносупрессии (особенно при трансплантации органов) также способствуют предрасположенности к опухолям кожи, в особенности БКК. По данным регистра лиц, перенесших трансплантацию органов в Великобритании, наблюдается тринадцатикратное возрастание выявляемости НМРК в течение 10 лет у реципиентов трансплантированных органов по сравнению с общей популяцией.

Основные принципы терапии

- Цель первичной терапии БКК — излечение заболевания и максимально возможное сохранение функций, а также оптимальный косметический эффект. При принятии решения о лечении в каждом конкретном случае необходимо учитывать индивидуальные факторы, а также предпочтения пациента (табл. 1, 2). Обычные возрастные и размерные параметры могут быть модифицированы.
- Хирургические подходы часто обеспечивают наибольшую эффективность с точки зрения контроля заболевания, но итоговый функциональный и косметический эффекты, а также предпочтения пациентов могут привести к выбору лучевой терапии (ЛТ) как первичного лечения с целью достижения оптимальных результатов в целом (табл. 3).
- Некоторым пациентам с высоким риском развития множественных первичных опухолей может быть показано усиленное наблюдение, также рекомендуется рассмотреть возможность принятия профилактических мер (табл. 4).
- Пациентам с низким риском, поверхностным поражением БКК, когда хирургическое лечение или облучение противопоказаны либо невыполнимы, может быть назначена топическая терапия 5-фторурацилом, имиквимодом, фотодинамическая терапия (например,

Таблица 1. Принципы первичного лечения БКК низкого риска



^a См. Факторы риска рецидива.

^d См. Основные принципы лечения БКК.

^e Закрытие дефекта посредством переноса смежных тканей, при котором производится их перегруппировка, лучше выполнять после того, как была подтверждена чистота краев резекции.

^f См. Принципы лучевой терапии для БКК.

^g ЛТ часто является резервным методом для пациентов старше 60 лет, поскольку имеет отдаленные последствия.

^h Эксцизия с полной периферической и глубокой оценкой краев резекции, с заморозкой или послойным отсечением является альтернативой хирургии по Мосу.

ⁱ Область I подразумевает тело и конечности (исключая претибиальный отдел, ладони, ступни, ногтевое ложе, а также область лодыжек).

Все рекомендации имеют категорию 2A, за исключением указанных отдельно.

NCCN отмечает, что наилучшее ведение пациентов осуществляется в рамках клинических исследований. Участие в исследованиях особенно приветствуется.

Таблица 2. Принципы первичного лечения БКК высокого риска



^a См. Факторы риска рецидива.

^c Любой фактор, позволяющий отнести пациента к категории высокого риска.

^d См. Основные принципы лечения БКК.

^e Закрытие дефекта посредством переноса смежных тканей, при котором производится их перегруппировка, лучше выполнять после того, как была подтверждена чистота краев резекции.

^f См. Принципы лучевой терапии для БКК.

^g ЛТ часто является резервным методом для пациентов старше 60 лет, поскольку имеет отдаленные последствия.

^h Эксцизия с полной периферической и глубокой оценкой краев резекции, с заморозкой или послойным отсечением является альтернативой хирургии по Мосу.

ⁱ Для сложных случаев рассматривается возможность консультации междисциплинарной группы специалистов.

^k Если хирургическое лечение и ЛТ противопоказаны, рассматривается возможность консультации междисциплинарной группы специалистов и медикаментозная терапия.

^l В случае, когда негативные края резекции недостижимы путем хирургии по Мосу или более экстенсивными хирургическими методами.

^m Если ожидается обширное вовлечение нервов, рекомендуется МРТ для оценки степени поражения и исключается вовлечение в патологический процесс тканей черепа.

ⁿ В настоящее время утвержденными FDA ингибиторами сигнального пути Hedgehog являются висмодегиб и сонидегиб.

Все рекомендации имеют категорию 2A, за исключением указанных отдельно.

NCCN отмечает, что наилучшее ведение пациентов осуществляется в рамках клинических исследований. Участие в исследованиях особенно приветствуется.

Таблица 3. Принципы лучевой терапии БКК

Дозы и размер области облучения

Диаметр опухоли	Края	Примеры доз облучения и их фракционирования
< 2 см	1-1,5 см ¹	64 Гр в 32 фракции через 6-6,4 недели ² 55 Гр в 20 фракций через 4 недели 50 Гр в 15 фракций через 3 недели 35 Гр в 5 фракций через 5 дней
≥ 2 см	1,5-2 см ¹	66 Гр в 33 фракции через 6-6,6 недели 55 Гр в 20 фракций через 4 недели
В адъювантном режиме после операции		50 Гр в 20 фракций через 4 недели 60 Гр в 30 фракций через 6 недель

- Растянутое во времени фракционирование доз сопряжено с лучшими косметическими результатами.
- ЛТ противопоказана при наличии генетической предрасположенности к развитию рака кожи (например, синдром базальноклеточного невуса, пигментная ксеродерма) и заболеваний соединительной ткани (например, склеродерма).

¹ Когда используется пучок электронов, необходимы более широкие края области облучения, чем при использовании рентгеновских лучей вследствие более широкой области полутени. Более узкие края области облучения могут применяться при облучении пучком электронов областей, смежных с критическими (например, глазницы). Болюс необходим, когда используется пучок электронов для достижения адекватной поверхностной дозы. Энергия пучка электронов должна быть выбрана, чтобы достичь адекватной поверхностной дозы, и охватывает глубокий край опухоли хотя бы на 90% дистальной линии. Необходимо надлежащее участие медицинского физика.

² Доза пучка электронов определена на уровне 90% от максимальной дозы по глубине (Dmax). Доза рентгеновских лучей определена по Dmax (поверхность кожи), учитывая относительную биологическую разницу между двумя указанными модальностями облучения.

Все рекомендации имеют категорию 2A, за исключением указанных отдельно. NCCN отмечает, что наилучшее ведение пациентов осуществляется в рамках клинических исследований. Участие в исследованиях особенно приветствуется.

Таблица 4. Принципы наблюдения и лечения рецидива БКК

НАБЛЮДЕНИЕ	РЕЦИДИВ
Наблюдение и профилактика: • включая полное обследование кожи каждые 6-12 мес в течение всей жизни^а	Местный → См. Принципы первичного лечения
Обучение пациента: • защите от солнечного облучения • самообследованию	Метастазы в лимфатические узлы либо отдаленные метастазы → Хирургическое лечение и/или ЛТ ^б Консультация междисциплинарной группы специалистов (рассмотрение применения ингибитора сигнального пути Hedgehog ^в или участие в клинических исследованиях)
^а Если хирургическое лечение и ЛТ противопоказаны, рассматривается консультация междисциплинарной группы специалистов и медикаментозная терапия. ^б В настоящее время утвержденными FDA ингибиторами сигнального пути Hedgehog являются висмодегиб и сонидегиб. ^в Если в течение последующих 2 лет опухоли кожи не определяются, может быть приемлемой меньшая частота обследований.	
Все рекомендации имеют категорию 2A, за исключением указанных отдельно. NCCN отмечает, что наилучшее ведение пациентов осуществляется в рамках клинических исследований. Участие в исследованиях особенно приветствуется.	

Таблица 5. Факторы риска рецидива		
Фактор	Низкий риск	Высокий риск
Локализация/размер	Область L <20 мм Область M <10 мм ¹ Область N <6 мм ¹	Область L ≥20 мм Область M ≥10 мм Область N ≥6 мм
Края опухоли	Хорошо определяемые	Плохо определяемые
Первичный или рецидивирующий	Первичный	Рецидивирующий
Иммуносупрессия	(-)	(+)
Область предшествующей ЛТ	(-)	(+)
Патология		
Подтип	Узловой, поверхностный ²	Агрессивный паттерн роста ³
Периневральное вовлечение	(-)	(+)
Область Н – «маска» лица (центр лица, веки, брови, область вокруг глазниц, нос, губы (включая слизистую), подбородок, нижняя челюсть, области, расположенные перед ушными раковинами и за ними, виски, уши), гениталии, ладони и ступни. Область М – щеки, лоб, кожа черепа, шея и претибальная область. Область L – туловище и конечности (исключая претибальную область, ладони и ступни, область ногтей и лодыжки).		
¹ Расположение, независимо от размера опухоли, может составлять высокий риск. ² Гистологические подтипы низкого риска включают узловой, поверхностный и другие типы, для которых характерен неагрессивный паттерн роста, включая ороговевающий рак, узелково-язвенную форму, а также фиброэпителиальную опухоль Пинкуса. ³ При десмопластическом, склерозирующем, смешанном инфильтративном или микроузловом характере роста в любой части опухоли. В некоторых случаях базальноплоскоклеточный (метатипический) рак имеет прогноз, подобный таковому при ПКР. Рекомендована консультация клинического патолога.		
Все рекомендации имеют категорию 2A, за исключением указанных отдельно. NCCN отмечает, что наилучшее ведение пациентов осуществляется в рамках клинических исследований. Участие в исследованиях особенно приветствуется.		

аминолевулиновая кислота, эфир дигематопорфирина) либо интенсивная криотерапия, даже несмотря на то что уровень контроля заболевания может быть снижен.

Стратификация риска

Эксперты NCCN изучили факторы риска БКК и ПКР, ассоциированные с рецидивированием и развитием метастазов. Их список представлен в таблице 5. Если присутствуют какие-либо признаки, свидетельствующие о наличии риска, ведение пациента должно осуществляться по соответствующему алгоритму.

В самой последней версии системы стадирования для ПКР, принятой Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC), отражены многие, но не все признаки из тех, которые были указаны экспертами NCCN для опухолей высокого риска. Альтернативные системы стадирования должны быть предложены для более точного определения групп риска.

После клинического обследования, чтобы разработать лечебный план, необходимо провести оценку риска НМРК. В случае ПКР пациенты дополнительно должны быть обследованы на предмет вовлечения лимфатических узлов в патологический процесс.

Распространенные факторы риска при БКК и ПКР

Расположение и размер

Расположение опухоли является хорошо известным фактором риска рецидивирования НМРК, а также развития метастазов спустя многие годы. В целом и БКК, и ПКР, расположенные в области головы и шеи, рецидивируют чаще по сравнению с теми, которые развиваются на туловище и конечностях. ПКР, развивающийся на гениталиях, слизистых оболочках и ушах, также характеризуется повышенным риском метастазирования. Концепция высокого риска в области так называемой маски лица датируется как минимум 1983 г. Размер опухоли также служит фактором риска рецидивирования НМРК. Существуют различные классификации; наиболее часто используется градация размера > или <2 см в диаметре.

Критерии расположения и размера опухоли в основном базируются на 27-летнем ретроспективном исследовании 5755 БКК, проведенном New York University School of Medicine. Области высокого риска примерно соответствуют области «маски лица». Рецидивы опухолей в этом исследовании были достоверно более частыми, когда опухоль, находящаяся в зоне высокого риска, имела диаметр ≥6 мм, а опухоли в зонах среднего риска – ≥10 мм.

Эти критерии также соответствуют данным, полученным в ходе похожего исследования, которое выполнялось на национальном уровне для центров обслуживания систем Medicare & Medicaid и определило опухоли высокого риска, подходящие для проведения микрографической хирургии по Мосу. Позднее Американская академия дерматологов в сотрудничестве с Американским колледжем хирургии по Мосу, Американским обществом ассоциаций дерматологической хирургии, а также Американским обществом хирургии по Мосу разработали соответствующие критерии (appropriate use criteria, AUC) – руководящий документ в лечении кожных неоплазий. Он был основан на изучении 270 клинических сценариев, включая 69 случаев БКК и 143 случая ПКР. Область тела, на которой развивалась опухоль, была подробно описана в алгоритме раздела «Факторы риска рецидивирования».

Иммуносупрессия

Иммуносупрессия, такая как трансплантация органов, а также длительное использование псоралена и облучение ультрафиолетовыми лучами А-спектра достоверно увеличивают частоту развития ПКР. Заболеваемость БКК также несколько возрастает в этих случаях. Иммуносупрессия является единственным ключевым прогностическим фактором метастазирования в проспективном исследовании, проведенном Bransch и соавт.

В литературе, посвященной трансплантации органов, представлены доказательства агрессивного течения опухолей у пациентов с иммуносупрессией. Заболеваемость метастатическим ПКР достоверно выше в этой популяции, чем у лиц, которым не проводилась трансплантация органов. Ретроспективный обзор, включающий данные по 307 пациентам с ПКР, подтвердил, что реципиенты трансплантации имеют более агрессивное заболевание по сравнению с нерeciпиентами, однако различия не были отмечены у 246 пациентов с БКК. Остается невыясненным, связано ли это явление с большим количеством опухолей у одного пациента, или же оно отражает более агрессивное поведение опухоли на биологическом уровне. Поскольку реципиенты трансплантированных органов имеют в целом худшие исходы заболевания, таких пациентов (как и их опухоли) относят к группе высокого риска.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что БКК у лиц с иммуносупрессией чаще рецидивирует или метастазирует. Тем не менее, поскольку эти доказательства и мнения экспертов NCCN основаны на отдельных случаях, эксперты приняли решение классифицировать и БКК, и ПКР, развившиеся на фоне иммуносупрессии, как опухоли потенциально высокого риска.

Область предшествующего облучения

К опухолям, развивающимся в областях предшествующего облучения, относят первичный НМРК, возникающий на участках тела, ранее подвергавшихся облучению по иным причинам. Все рецидивирующие опухоли, независимо от предшествующей терапии, сразу же определяются как опухоли высокого риска. Данные из ранних исследований подтверждают, что предшествующая лучевая терапия, проводившаяся по иным (часто доброкачественным) причинам, должна рассматриваться как фактор риска рецидивирования или метастазирования НМРК.

Периневральное вовлечение

Периневральное вовлечение обеспечивает существенное повышение риска рецидивирования в случае БКК или ПКР, а также риска метастазирования в случае ПКР. Хотя вовлечение нервной ткани в патологический процесс – малораспространенное явление при любых формах БКК, оно все же чаще встречается при ПКР, чем при БКК, и ассоциируется с другими факторами риска, такими как рецидивирующие опухоли, уровень дифференциации, а также большая область поражения. ПКР, вовлекающий малые нервы, не имеющие названия (<0,1 мм), при отсутствии других риск-факторов может иметь низкий риск плохого исхода.

Уровень дифференциации

При экстенсивном метаанализе факторов риска локального рецидива и метастазирования ПКР Rowe и соавт. обнаружили, что пациенты с высокодифференцированными опухолями достоверно лучше подлежат лечению, чем пациенты с низкодифференцированными поражениями. Другое когортное исследование с участием 315 пациентов также продемонстрировало связь уровня дифференцировки опухоли с общей выживаемостью.

Eroglu и соавт. отнесли уровень дифференцировки опухоли к достоверному фактору риска рецидивирования по результатам анализа данных 1039 пациентов. Broders в 1920 г. исходно разделил ПКР на четыре гистологических подтипа, тогда как современная тенденция сводится к редукции такого разделения на две группы: 1) высоко- или среднедифференцированный; 2) слабодифференцированный. Эксперты NCCN адаптировали этот подход в настоящем Руководстве.

Возраст пациентов

Является ли молодой возраст (обычно моложе 40 лет) независимым фактором риска возникновения агрессивного типа НМРК – сегодня вопрос дискуссионный. В целом современные исследования не поддерживают более ранние представления о том, что молодой возраст сам по себе служит фактором высокого риска для агрессивного течения НМРК.

Патогистологические факторы риска

Гистологические подтипы БКК как предиктор риска рецидивирования четко установлены. Подтипы, охватываемые термином «агрессивный паттерн роста», включают микроузловой, инфильтративный, склеродермоподобный, десмопластический паттерны, которые рецидивируют чаще, чем узловая и поверхностная формы БКК. Неагрессивные подтипы включают ороговевающий рак, узелково-язвенную форму, а также фиброэпителиальную опухоль Пинкуса.

В случае базальноплоскоклеточной карциномы метастатический потенциал опухоли определяется плоскоклеточным компонентом в ее составе. Существуют данные, указывающие, что базальноплоскоклеточные карциномы имеют способность к метастазированию, которая более похожа на таковую у ПКР, чем у БКК.

Дополнительные факторы риска

Эксперты NCCN выделили несколько дополнительных клинических параметров, повышающих степень риска при ПКР:

- развитие в области хронического воспалительного процесса;
- быстрорастущие опухоли;
- неврологическая симптоматика (при периневральном вовлечении);
- гистологический подтип (акантолитический и аденоплоскоклеточный подтипы ПКР являются факторами повышенного риска рецидива и метастазирования);
- глубина поражения (большая глубина инвазии в подкожную жировую клетчатку сопряжена с большим риском).

Местная терапия БКК и ПКР

Локализованные формы БКК и ПКР наиболее часто подвергаются хирургическому лечению. Однако сохранность функций органов, косметические результаты и предпочтения пациентов могут привести к выбору ЛТ как первичной терапии с целью достижения оптимального эффекта в целом (см. табл. 3). Предложены конкретные алгоритмы ведения пациентов в зависимости от уровня риска (см. табл. 1, 2).

Рецидивы и метастазы БКК

Системная терапия

Утверждение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США висмодегиба – нового терапевтического агента, являющегося первым представителем класса ингибиторов сигнального пути Hedgehog, – обеспечило дополнительную опцию для пациентов, которые исчерпали возможности хирургического лечения и лучевой терапии при распространенной БКК. Утверждение основывается на многоцентровом когортном открытом исследовании II фазы с участием 104 пациентов. Около 95% больных предварительно перенесли хирургическое лечение, лучевую и/или системную терапию. Объективный ответ был зафиксирован у 43 и 30% пациентов с местнораспространенной и метастатической формами БКК соответственно, медиана продолжительности ответа составила 7,6 мес. Побочные эффекты с частотой встречаемости более 30% включали мышечные спазмы, алопецию, потерю ощущения вкуса, снижение массы тела и усталость. У 26 пациентов (25%) наблюдались серьезные побочные эффекты. Обновление данных исследования спустя 18 месяцев продемонстрировало подтвержденный продолжительный ответ на лечение. Медиана продолжительности ответа составила 14,7 мес для метастатической и 20,3 мес для местнораспространенной БКК (см. табл. 4).

В связи с редкой встречаемостью распространенных форм БКК данные об использовании химиотерапии при этом заболевании ограничены сообщениями о клинических случаях.

Печатается в сокращении.
Полный текст Руководства на www.nccn.org

Перевод с англ. Катерины Котенко

Долгосрочная эффективность и безопасность висмодегиба для пациентов с прогрессирующей базальноклеточной карциномой: обновление данных ключевого исследования ERIVANCE BCC после первичного анализа

На основании первичного анализа результатов исследования ERIVANCE BCC висмодегиб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения взрослых пациентов с метастатической или местнораспространенной базальноклеточной карциномой (БКК), рецидивирующей после операции либо исходно не подлежащей хирургическому лечению или лучевой терапии. Предлагается анализ результатов исследования с учетом обновленных данных, полученных спустя два года после проведения первичного анализа.

Специфические особенности опухолевого роста и терапия БКК

Базальноклеточная карцинома относится к числу наиболее распространенных опухолей человека, составляя до 75% всех эпителиальных немеланомных новообразований кожи. Согласно определению Комитета Всемирной организации здравоохранения по гистологическому типированию опухолей кожи, БКК — это медленно распространяющаяся опухоль с местным деструктивным ростом, развивающаяся из клеток эпидермиса или волосяных фолликулов, в которой периферические клетки похожи на клетки базального слоя эпидермиса. Наиболее значимым этиологическим фактором возникновения БКК является хроническое интенсивное ультрафиолетовое воздействие, с чем также связаны особенности локализации опухоли (открытые участки тела). БКК чаще встречается у пожилых пациентов, и заболеваемость увеличивается с возрастом. Более 90% случаев БКК регистрируются у пациентов старше 60 лет, мужчины заболевают чаще женщин (J. Romer, T. Cattan, 2005).

Хотя в большинстве случаев БКК успешно поддается хирургическому лечению, лучевой или фотодинамической терапии, стабильно выявляется небольшое количество случаев местнораспространенного (мрБКК) или метастатического (мБКК) заболевания (A. Sekulic et al., 2012).

При длительном росте опухоль постепенно распространяется на более глубокие слои. Для БКК характерна предрасположенность к инвазии вдоль слоев тканей, по надкостнице и по ходу нервов (N. Nakai, H. Takenaka, N. Katoh et al., 2010). Поскольку БКК возникает чаще всего в области головы и шеи, опухоль может проникать в ткани глаза, нос, наружный слуховой проход, хрящевую ткань ушной раковины, кости черепа или головной мозг, приводя к тяжелым симптомам и осложнениям (J. Gaudet et al., 2010). В числе известных осложнений мрБКК — паралич черепно-мозговых нервов, центральные неврологические симптомы, нарушение зрения, серьезные косметические дефекты и т.д. (E. Varga et al., 2011).

Наличие нескольких первичных опухолей в области головы и шеи является одним из факторов риска, связанных с возникновением метастазирования. Известно, что около 85–90% метастатической БКК развивается из первичных опухолей в области головы и шеи; медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастазами БКК составляет 8 мес (A. Wadhera et al., 2005).

Возможности терапии для распространенных стадий БКК ограничены. Хирургическое вмешательство является основой терапии мрБКК (когда технически осуществимо), и возможность его проведения всегда должна быть рассмотрена (D. Vascous et al., 2005). Сложности хирургического лечения местнораспространенных форм связаны с особенностями локализации новообразований (лицо, голова и шея).

Пациенты с мБКК нуждаются в системной терапии, направленной на улучшение

ОВ. В лечении мБКК химиотерапия ранее не использовалась и широко не используется до сих пор. Существует небольшое количество сообщений об ограниченной эффективности химиотерапии на основе препаратов платины (M. Jefford et al., 2004; V. Carneiro et al., 2006), и все же общепризнано, что эффективность системной химиотерапии незначительна при лечении этих пациентов. Таким образом, для пациентов с мБКК необходимы новые варианты лечения.

Ключевым фактором в патогенезе БКК является аномальная активация сигнального пути Hedgehog (Hh), который в норме активен в эмбриональных тканях (M. Macha et al., 2013). Этот сигнальный путь также активирован в очагах БКК, возникающих при синдроме Горлина. Выявленная учеными возможность воздействовать на рост БКК посредством избирательной блокады сигнального пути Hedgehog стала основой для создания висмодегиба — первого в своем классе селективного Hh-ингибитора (P. Lorusso et al., 2011).

Ключевое исследование ERIVANCE BCC

В международное многоцентровое открытое нерандомизированное исследование II фазы ERIVANCE BCC (Efficacy and Safety of the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma) с участием двух когорт были включены в общей сложности 104 пациента с распространенной БКК, из них 71 пациент с местнораспространенной формой и 33 — с метастатической формой заболевания.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали висмодегиб перорально в дозе 150 мг ежедневно до начала прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности либо отзыва согласия на участие в исследовании. В рамках исследования допускалось прерывание приема висмодегиба продолжительностью в 4 недели для управления токсичностью.

Исследование ERIVANCE BCC проводилось одновременно в 31 медицинском центре США, Европы и Австралии. Первичной конечной точкой исследования был общий уровень ответа на терапию висмодегибом по оценке независимых экспертов. Вторичными конечными точками были общий уровень ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая продолжительность ответа на терапию, общая эффективность и безопасность по оценке исследователей.

Результаты первичного анализа эффективности терапии висмодегибом, проведенного в доступной для оценки популяции пациентов, были впервые озвучены в ноябре 2010 г. Спустя два года, в ноябре 2012 г., были получены и опубликованы обновленные данные исследования ERIVANCE BCC, содержащие дополнительную информацию о преимуществах висмодегиба (A. Sekulic, M. Migden, A. Oro, L. Dirix, K. Lewis, J. Hainsworth, J. Solomon, J. Hou, B. Lyons, D. Schadendorf, 2012). Результаты финальной оценки, проведенной исследователями спустя 30 месяцев

Таблица 1.

Терапевтическое воздействие

- Медиана интенсивности терапии (97%) была сопоставимой с таковой при первичном анализе

Воздействие	мрБКК n=63	мБКК n=33	Все пациенты N=96
Продолжительность лечения, мес			
Медиана	12,7	13,3	12,9
Диапазон	(1,1-42,3)	(0,7-33,4)	(0,7-42,3)
Интенсивность доз, %			
Медиана	96,9	98,9	97,4
Диапазон	(58,5-107,5)	(77,4-102,5)	(58,5-107,5)
Общая кумулятивная доза, г			
Медиана	52,1	60,5	57,6
Диапазон	(3,8-179,9)	(2,9-151,1)	(2,9-179,9)

Sekulic A. et al. N Engl J Med. 2012;366:2171-2179.

Таблица 2.

Объективный ответ на лечение

Общий уровень ответа по оценке исследователей ^a	мрБКК n=63		мБКК n=33		Все пациенты N=96 ^d
	24 мес наблюдение ^b	Первичный анализ ^c	24 мес наблюдение ^c	Первичный анализ ^c	24 мес наблюдение
Объективный ответ ^e , n (%)	38 (60,3)	38 (60,3)	16 (48,5)	15 (45,5)	54 (56,3)
Полный ответ, n (%)	20 (31,7)	20 (31,7)	0	0	20 (20,8)
Частичный ответ, n (%)	18 (28,6)	18 (28,6)	16 (48,5)	15 (45,5)	34 (35,4)
95% ДИ для объективного ответа	47,2-71,7	47-72	30,8-66,2	28-62	45,7-66,4
Стабилизация заболевания, n (%)	15 (23,8)	15 (23,8)	14 (42,4)	15 (45,5)	29 (30,2)
Прогрессирование заболевания, n (%)	6 (9,5)	6 (10)	2 (6,1)	2 (6)	8 (8,3)
Продолжительность ответа, мес	Медиана (95% CI)	Медиана (диапазон)	Медиана (95% CI)	Медиана (диапазон)	Медиана (95% CI)
	26,2 (9-NE)	7,6 (2,1-11,1)	14,8 (5,5-17)	12,9 (1,9-12,9)	16,1 (9,5-26,2)

^aОтвет определялся как наличие любого из следующих критериев: ≥30% уменьшение размеров опухоли, подтвержденное данными физического или радиологического обследования, или полное исчезновение либо неопределимое наличие опухоли.

^bИз 104 включенных в исследование пациентов 8 пациентов с мрБКК были исключены из анализа эффективности лечения, поскольку наличие БКК не было верифицировано при оценке материалов биопсии независимыми патологами; 4 пациента были недоступны для оценки ответа.

^cОдин пациент был недоступен для оценки ответа.

^dПять пациентов были недоступны для оценки ответа.

^eОбъективный ответ определялся как полный или частичный ответ, определяемый на основании 2 последовательных оценок, проведенных в диапазоне ≥4 недель друг от друга.

^f Sekulic A. et al. N Engl J Med. 2012;366:2171-2179.

после первичного анализа, были впервые представлены в 2014 году (A. Sekulic, M. Migden, N. Basset-Seguine et al., 2014).

Характеристики пациентов

В исследование ERIVANCE BCC вошли лица в возрасте ≥18 лет (средний возраст в обеих группах составил 62 года) с адекватной функцией органов, исполнительным статусом по ECOG ≤2.

Под мрБКК подразумевались поражения кожи, при которых хирургическое вмешательство не рекомендуется или может привести к существенному ятрогенному повреждению (косметическому дефекту), а лучевая терапия оказалась неэффективной либо была противопоказана. В когорту пациентов с мрБКК были включены лица, у которых имелся как минимум один очаг поражения (максимальным диаметром ≥10 мм), которые были признаны неоперабельными из-за неоднократных предшествующих рецидивов и низкой вероятности излечения, либо с обширной областью поражения. До начала терапии висмодегибом допускалось проведение лучевой терапии на один или несколько

очагов, если с медицинской точки зрения не было противопоказаний или несоответствий.

Метастатическая форма заболевания определялась как БКК, распространившаяся на другие части тела, включая лимфатические узлы, легкие, кости и/или внутренние органы (рентгенологически определяемые образования на основании критериев RECIST, версия 1.0).

Результаты первичного анализа (2010)

По результатам независимой оценки, частота объективного ответа составила 42,9% в группе пациентов с мрБКК и 30,3% в группе больных мБКК. По оценке исследователей, частота объективного ответа составила соответственно 60 (мрБКК) и 46% (мБКК). Медиана продолжительности ответа на лечение, по результатам независимой оценки, была 7,6 мес для обеих групп, а по оценке исследователей — 7,6 мес для группы мрБКК и 12,9 мес для группы мБКК. Медиана ВБП, согласно оценке независимыми экспертами, составила 9,5 мес как для метастатической, так и для местнораспространенной базальноклеточной карциномы.

Таблица 3.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, обновленные данные

Выживаемость	мрББК n=63	мББК n=33	Все пациенты N=96
Выживаемость без прогрессирования, мес			
Медиана	12,9	9,3	12,8
Диапазон	0+–38,8+	0+–32,8	0+–38,8+
Общая выживаемость, мес			
Медиана	Не определяется	33,4	Не определяется
Диапазон	2,4+–43+	6,7–40,2+	2,4+–43+

+ – цензурированная оценка

Sekulic A. et al. N Engl J Med. 2012;366:2171-2179.

Согласно показателям клинической эффективности (определяемым как количество пациентов, у которых наблюдался ответ или стабилизация заболевания продолжительностью более 24 недель), терапия висмодегибом приводила к уменьшению размеров опухоли, исчезновению видимых поражений кожи или остановке роста опухоли у 75% пациентов (по результатам независимой оценки).

Обновленные результаты исследования (2012)

В ноябре 2012 г. были представлены обновленные результаты исследования ERIVANCE BCC спустя 24 мес после проведения первичного анализа. На момент проведения анализа данных 14 (13,5%) пациентов в исследовании продолжали получать лечение: 12 (16,9%) – в когорте мрББК и 2 (6,1%) – в когорте мББК. Кроме того, в общей сложности 63 (60,6%) пациента уже не принимали висмодегиб и находились под наблюдением. По решению врача завершили лечение 9 (8,7%) пациентов, по собственной инициативе – 25 (24%). В 27 случаях (26%) лечение было прекращено в связи с прогрессированием заболевания, из них в 11 (15,5%) в группе мрББК и в 16 (48,5%) – в группе мББК. Прекратили лечение на момент проведения анализа в общей сложности 90 пациентов (86,5%), из них 59 – (83,1%) в группе мрББК и 31 (93,9%) – в группе мББК. В связи с побочными эффектами лечение прекратил 21 пациент (20,2%), из них 16 (22,5%) – в группе мрББК и 5 (15,2%) – в группе мББК (процентное соотношение не может равняться 100% из-за округления исследователями). Три пациента вышли из под наблюдения.

Медиана интенсивности лечения (дозирования) была сопоставимой с таковой при первичном анализе (табл. 1). Ответ на лечение определялся как наличие любого из следующих критериев: $\geq 30\%$ уменьшение размеров опухоли, подтвержденное данными физикального или радиографического обследования, или полное исчезновение либо неопределимое наличие опухоли. Общий уровень объективного ответа на лечение через 24 мес наблюдения, по оценке исследователей, представлен в таблице 2. Были также обновлены данные (табл. 3) относительно ВБП и ОВ (рис. 1, 2).

Обновленные результаты исследования (2014)

Некоторые пациенты продолжали лечение висмодегибом более трех лет после начала терапии. В результате исследователи провели еще одну дополнительную оценку безопасности и эффективности результатов исследования после первичного анализа – обновление после 30 месяцев наблюдения (30 мая 2013 г. по сравнению с первичным анализом – 26 ноября 2010 г.). Результаты окончательного анализа исследования ERIVANCE BCC были впервые озвучены в 2014 г. на конгрессе ASCO (Abstract FC04.3).

На момент проведения этого анализа 9 (9%) пациентов продолжали получать исследуемый препарат и проходить оценку в рамках протокола, 69 (66%) находились под наблюдением. Общий уровень ответа составлял 48,5% в когорте мББК и 60,3% для мрББК, что сравнимо с первичным анализом. Из них было зафиксировано 20 полных и 18 частичных ответов. Медиана ВБП была выше среди пациентов с мрББК, чем при метастатическом заболевании, и составила соответственно 9,3 (7,4-16,6) мес – у больных мББК и 12,9 (10,2-28,0) мес – у пациентов с местнораспространенным заболеванием (95% ДИ). По сравнению с первичным анализом, медиана продолжительности ответа увеличилась в группах мББК и мрББК с 12,9 и 7,6 мес до 14,8 и 26,2 мес соответственно. Средняя продолжительность ответа при мББК – 14,8 мес, медиана ОВ достигла 33,4 мес (95% ДИ; 18,1 – не достигнута). В когорте мрББК медиана ОВ не достигнута, средняя продолжительность ответа составила 26,2 мес. Побочные эффекты были сопоставимы с теми, о которых сообщалось после проведения первичного анализа. Все случаи смерти, зафиксированные в этом анализе (17 случаев), не связаны с терапией висмодегибом.

При проведении анализа безопасности были зарегистрированы нежелательные побочные эффекты от 3-й до 5-й степени у 58 пациентов. Более 30% больных сообщили о случаях мышечных спазмов, алопеции, дисгезии, снижении веса, наличии усталости и тошноты. У 23 (22,1%) пациентов возникли побочные эффекты, приведшие к прекращению лечения. Немаловажно, что результаты лечения нескольких пациентов показали сохранение контроля над заболеванием даже после прекращения терапии висмодегибом; кроме того, наблюдался клинический эффект от повторного назначения лечения у двух пациентов.

Согласно выводу исследователей, результаты анализа подтверждают ранее сообщенные данные относительно безопасности долгосрочного применения висмодегиба пациентами с прогрессирующей ББК (A. Sekulic, M. Migden, N. Basset-Seguine et al., 2014).

Данные о переносимости и безопасности терапии

Побочные эффекты терапии висмодегибом оценивались в исследовании по критериям NCI CTCAE (версия 3). Чаще всего наблюдались мышечные спазмы, выпадение волос, расстройства вкуса, потеря массы тела, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, диарея и артралгия. Серьезные побочные эффекты отмечались у 36 пациентов (34,5%), но только у 4 из них (4%) были расценены как непосредственно связанные с применением препарата. Редкие случаи токсичности 3-4-й степени были представлены гипонатриемией, которая купировалась после отмены препарата, либо состоянием усталости.

Все зарегистрированные летальные исходы не были расценены как связанные

Выживаемость без прогрессирования

Кривая Каплана–Мейера по оценке исследователей

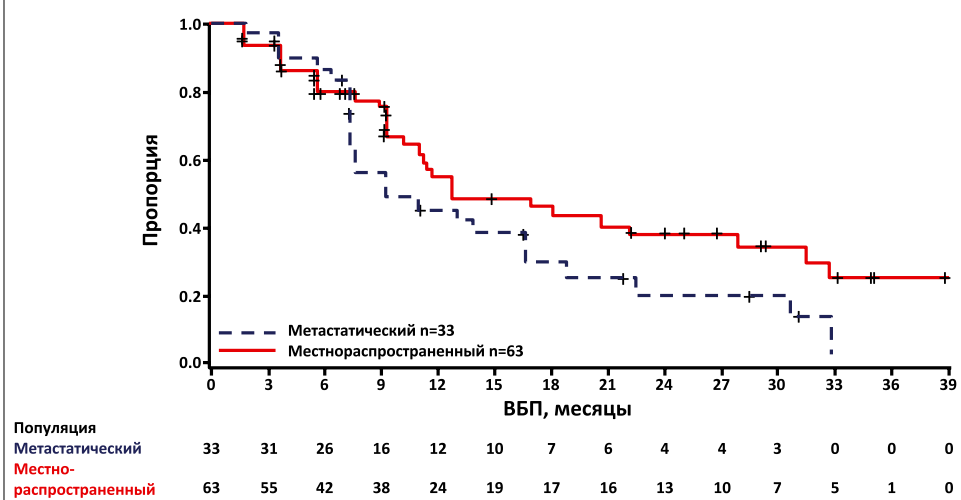


Рис. 1

Общая выживаемость

Кривая Каплана–Мейера по оценке исследователей

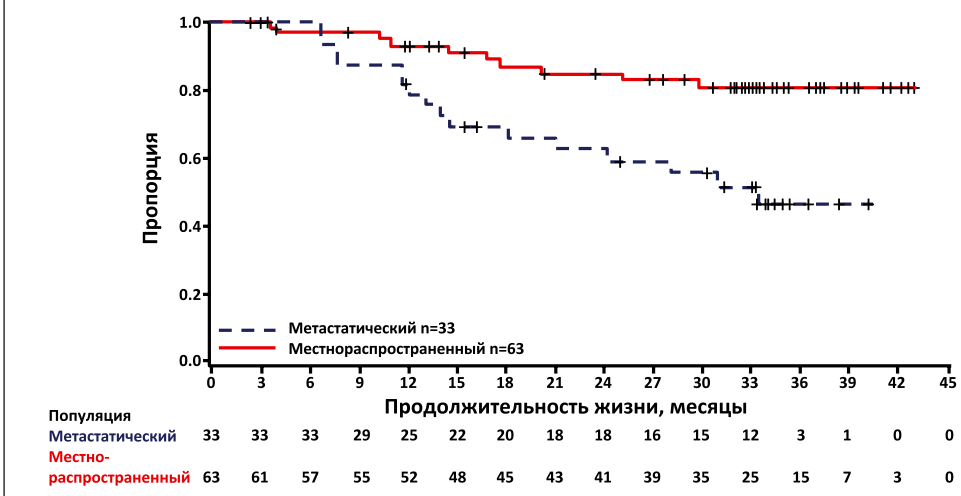


Рис. 2



Рис. 3. Ответ на терапию висмодегибом: перед началом лечения (А), через 16 (Б) и 23 (В) недели терапии

с применением висмодегиба. В период получения терапии было зафиксировано 6 случаев смерти, из них 5 в группе мрББК. Во всех случаях пациенты имели сопутствующие заболевания или симптомы, которые послужили предположительной причиной смерти.

В период последовательного обновления данных после первичного анализа поступили сообщения о 13 дополнительных случаях смерти через 24 мес наблюдения и о 17 – через 30 мес. Таким образом, общее количество смертельных случаев в исследовании достигло 33 (31,7%). Все случаи смерти, отмеченные в ходе дополнительных анализов, произошли в период наблюдения, когда пациенты не получали исследуемый препарат, и не считаются связанными с терапией висмодегибом. Из них 16 случаев смерти (15,4% пациентов) были связаны с прогрессированием заболевания, в том числе 12 – в когорте пациентов с метастатической формой заболевания; также зафиксировано 2 случая смерти, вызванных меланомой.

В исследовании учитывалось, что прием препарата может стать причиной внутриутробной гибели плода или развития тяжелых врожденных дефектов. В связи с этим перед назначением лечения женщины были обследованы на наличие беременности, все пациенты были предупреждены о необходимости контрацепции во время приема препарата.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Катерина Котенко



Технология моноклональных антител в Украине: история, достижения, перспективы

В ноябре 2015 г. за цикл научных работ «Моноклональные и рекомбинантные антитела для экспериментальной биологии, медицины и ветеринарии» коллектив авторов (Д.Ф. Глузман, С.П. Сидоренко, Л.М. Скляренко, Л.Н. Шлапацкая) удостоен Государственной премии Украины в области науки и техники. Все исследования, касающиеся применения моноклональных антител (МКАТ) в онкологии, проводились на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР). О научных исследованиях и внедрении их результатов в клиническую практику нам рассказали ученые, имеющие к этой теме самое непосредственное отношение.



Директор ИЭПОР, академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун:

— Представленная работа — результат многолетнего труда большой группы ученых. Зачастую Государственные премии присуждаются за отдельный фрагмент большого цикла исследований: например, за фундаментальное обоснование какого-либо процесса или разработку конкретной технологии. Работа наших специалистов представляет собой полный замкнутый цикл, начиная с идеи определения антигенных опухолевых структур, создания и развития гибридных технологий и заканчивая получением и очисткой МКАТ, способных взаимодействовать с опухолевыми антигенами. Таким образом, эта работа показывает комплексный подход к решению глобальной проблемы: от глубоких фундаментальных исследований, разработки биотехнологии до использования полученных биотехнологических продуктов в диагностических целях.

Усилиями сотрудников ИЭПОР параллельно с Институтом биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины удалось создать диагностические панели на основе МКАТ, которые используются для выявления многих патологических процессов и верификации диагноза. Речь идет и об онкологических заболеваниях, и о заболеваниях, связанных с тромбообразованием и нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы. Благодаря этой работе на украинский рынок выведен ценный диагностический инструмент. Кроме того, в ходе этой научной работы получен целый ряд новых фундаментальных знаний.

Сегодня ИЭПОР располагает коллекцией гибридом, которые позволяют получать различные моноклональные антитела, всего 123 реагента. Благодаря такому многообразию МКАТ можно создавать разные диагностические панели для мониторинга и выявления широкого спектра патологических процессов. Прежде всего это дифференциальная диагностика онкологических заболеваний; также МКАТ, позволяющие осуществлять мониторинг ВИЧ-инфицированных больных и пациентов с некоторыми другими заболеваниями. Фактически благодаря этой научной работе в Украине сформировалась отдельная отрасль, позволяющая производить моноклональные антитела для применения в медицине.

Мне приятно поздравить с получением Государственной премии всех исследователей, причастных к этой разработке. Они показали всем нам пример того, как применять на практике результаты фундаментальных исследований, которые проводятся в украинских научно-исследовательских институтах. **Светлана Павловна Сидоренко** и ее научная группа специализировались на идентификации новых антигенных детерминант и гибридных технологиях, совершенствовании технологии очистки МКАТ. Исследовательская группа под руководством **Даниила Фишелевича Глузмана** проверяла качество

МКАТ, сравнивала их с теми, которые были получены от зарубежных производителей. Я хотел бы акцентировать внимание на том, что для разработок подобного уровня необходимо продолжительное время и серьезное финансирование. Несмотря на неизбежные сложности, нашим ученым удалось получить уникальные продукты, которые соответствуют международным требованиям, предъявляемым к современным диагностическим системам.

После проведения технических, пре-клинических и клинических испытаний ИЭПОР получено свидетельство о государственной регистрации № 11072/2011 на медицинское изделие «Антитела моноклональные», срок действия которого неограничен. Согласно приказу Государственной службы Украины по лекарственным средствам от 14.12.2012 № 1050 разработка внесена в Государственный регистр медицинской техники и изделий медицинского назначения и разрешена к применению на территории Украины.

Важно, что внедрение нашей разработки в клиническую практику отвечает реалиям сегодняшнего дня. В настоящее время диагностика различных патологических процессов, в первую очередь опухолей, невозможна без методов проточной цитофлуориметрии, иммуноцитохимии и иммуногистохимии, которые предполагают использование МКАТ. Ранее для осуществления этого вида исследований мы закупали МКАТ у импортных производителей. Сегодня мы с гордостью можем вывести на украинский рынок собственные диагностические продукты, которые соответствуют мировым стандартам и способны определять ценовую политику в области диагностики целого ряда патологических состояний. Также мы рассматриваем конкретные возможности расширения сферы применения наших диагностических панелей, ищем партнеров, которые помогут донести эту разработку до клинических лабораторий на всей территории Украины.



Заведующий отделом иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР, доктор медицинских наук, профессор Даниил Фишелевич Глузман:

— Исследования, отмеченные сегодня Государственной премией Украины, проводятся в нашем институте с 1982 г. В 1983 г. были получены первые МКАТ, предназначенные для выявления антигенов лейкоцитов и лимфоцитов. Они впоследствии сыграли значимую роль в развитии не только украинской, но и мировой онкологии, иммунологии, гематологии и патологической анатомии.

Как все начиналось? Наша лаборатория тогда входила в состав отдела молекулярных механизмов канцеро- и лейкогенеза. В 1973 г. к нам в отдел пришла студентка Светлана Сидоренко: ее привела академик Зоя Андреевна Бутенко. Позднее Светлана Павловна поступила в аспирантуру в отдел иммунологии, к профессору Юлиану Александровичу Уманскому;

после его смерти в 1981 г. часть его сотрудников перешла к нам в отдел.

Тогда мы очень активно занимались исследованиями отличий между Т- и В-лимфоцитами, используя розеточные методы, ведь морфологически эти две популяции клеток между собой не отличались. В 1975 г. Георг Келлер и Цезар Мильштейн предложили гибридную технологию получения МКАТ. В 1993 году в г. Бостоне (США) я встретил Цезара Мильштейна на конгрессе, посвященном МКАТ. С появления гибридной технологии началась активная работа по определению антигенов лимфоцитов, а также опухолевых антигенов, во всем мире произошел всплеск гибридной технологии. Первые гибридомы и МКАТ в бывшем Советском Союзе были получены в г. Москве в Онкологическом научном центре АМН, эти исследования проводили научные группы под руководством Гарри Израилевича Абелева и Юлиа Марковича Васильева. Обмен опытом с этими учеными позволил ИЭПОР начать исследования в области гибридных технологий, которыми занялась С.П. Сидоренко с группой сотрудников.

Благодаря полученным с помощью гибридной технологии МКАТ мы смогли различать популяции Т- и В-лимфоцитов, исследовать свойства различных клеточных линий, чтобы диагностировать лейкозы и другие заболевания крови. В этих исследованиях мы изучали линии взятых у больных лейкозом и лимфомами клеток с целью установить их специфичность, используя МКАТ, полученные путем гибридной технологии. Можно сказать, научная группа под руководством Светланы Павловны конструировала самолеты, а мы учили их летать.

Исходно мы начинали не с иммуноцитохимических исследований с использованием МКАТ, а с обычной цитохимии ферментов. Это позволило нам быстро наладить и применить для определения связывания антитела с антигеном не только флуоресцентный, но и иммуноферментный цитохимический метод. Мы были пионерами в широком использовании иммуноцитохимических методов как в Украине, так и в бывшем Советском Союзе.

В целом с появлением технологии получения МКАТ связан выход на принципиально новый технологический уровень сначала в исследованиях, потом в диагностике, а потом и в терапии многих заболеваний, в первую очередь онкологических и онкогематологических.

Для уточненной современной диагностики конкретного заболевания нужен набор антител. Например, для диагностики тех или иных форм острых и хронических лейкозов необходим набор от 10 до 20 МКАТ. Существует возможность конструирования около 200 разновидностей диагностических панелей. Особенно широко иммуногистохимические методы применяются в онкологии для диагностики лимфом. Раньше лимфомы считались одним из наиболее сложных разделов в патогистологической диагностике, поскольку их гистология очень сложна. Благодаря МКАТ стали известны стадии развития Т- и В-лимфоцитов, и теперь можно с высокой точностью определить тип и цитологический вариант заболевания у отдельных пациентов.

Сегодня МКАТ, которые изготавливают в ИЭПОР, укомплектованы в наборы для дифференциальной диагностики опухолей разного гистогенеза, лейкозов и лимфом, исследования экссудатов из серозных полостей, а также оценки иммунологического статуса человека. Кроме того, использование набора МКАТ при диагностике лейкозов позволяет определить тканевое и органное происхождение опухолевых клеток в тех случаях, когда не удается выявить локализацию первичной опухоли.

Сегодня наш отдел выполняет функции референтной лаборатории, где диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей проводится в соответствии с современной классификацией ВОЗ 2008 г. Эта классификация основывается на клинико-генетических данных, использовании морфологических и цитохимических методов исследования клеток периферической крови, пунктатов костного мозга и лимфатических узлов, и, конечно, иммунофенотипировании с использованием МКАТ к линейно-специфическим и дифференцировочным антигенам.

В наш отдел с курьерской почтой доставляют образцы крови, мазки крови и костного мозга практически из всех областей Украины, а при некоторых заболеваниях сами пациенты могут пройти обследование. Много лет мы добивались создания отдельного диагностического центра, ведь ежегодно нами обследуются более трети всех онкогематологических больных страны. Было даже подписано соответствующее распоряжение в Министерстве здравоохранения — но пока дело не двинулось с мертвой точки.



Заведующая отделом молекулярной и клеточной патобиологии ИЭПОР, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Украины Светлана Павловна Сидоренко:

— Получение гибридом производится в несколько этапов. На первом этапе осуществляется иммунизация мыши, у которой впоследствии будут взяты лимфоциты, вырабатывающие антитела заданной специфичности. В самом начале наших исследований мы иммунизировали мышей живыми клетками, что позволило нам открыть новые антигены. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев уже известна конкретная белковая молекула, которой, соответственно, иммунизируют мышь. В итоге получают лимфоциты, синтезирующие антитела заданной специфичности. Далее производится их слияние с миеломными клетками. В отличие от В-лимфоцита, миеломная клетка бессмертна. Когда клетки сливаются, из их ядер образуется синкарион, а впоследствии эта химерная клетка превращается в гибридому — бессмертную клетку, которая в огромных количествах продуцирует антитела определенной специфичности (рис. 1-3). Для отбора и дальнейшего размножения этих клеток используется культивирование в специальной культуральной среде, предназначенной для выращивания гибридом (рис. 3). К сожалению, гибридомы со временем могут терять способность к продукции антител. Для получения больших количеств МКАТ они культивируются или в специальных реакторах, или с использованием лабораторных мышей.

Идея проведения исследований в области изучения МКАТ принадлежит профессору Юлиану Александровичу Уманскому, который заведовал отделом иммунологии в то время, когда я только начинала работать. Именно Ю.А. Уманский поручил мне заняться новым на то время и перспективным направлением: гибридной технологией получения МКАТ. Он же отправил меня и Елену Петровну Ветрову в Москву на обучение к специалистам, которые уже занимались этими исследованиями. После смерти Ю.А. Уманского в 1981 г. Вадим Григорьевич Пинчук, бывший тогда директором ИЭПОР, поручил мне продолжить всю научную переписку, в том числе со шведскими учеными, профессорами Георгом и Евой Кляйн (George and Eva Klein), у которых Ю.А. Уманский проходил стажировку и с которыми впоследствии активно сотрудничал.

Что сказать о начале исследований? Мне кажется, залог успеха в науке – это идеи и огромное желание работать. Первую гибридизацию мы провели в 1983 г., первая публикация вышла в 1986 г. Все гибридомы, которые мы получали, мы относили к серии ИПО. Осознав, что полученные нами результаты уникальны, мы отправили запросы о сотрудничестве в несколько зарубежных лабораторий. Кто-то не ответил, кто-то отказал, кто-то посоветовал обратиться позднее, помянуть тематику. Руководитель американской лаборатории Эдвард Кларк (Edward A. Clark) заявил: «Приезжайте завтра», но вначале устроил мне экзамен по телефону. На тот момент вместе с покойной Еленой Петровной Ветровой мы уже создали 59 гибридом.

В 1991 г., на третий день после провозглашения Украиной независимости, я прилетела в г. Сиэтл (США), чтобы работать по американскому гранту в отделах микробиологии и иммунологии Университета штата Вашингтон. Профессор Э. Кларк тогда всем рассказывал (и, кажется, рассказывает до сих пор), что мы делали гибридомы на проточной воде, используя подручные средства. Действительно, первые гибридомы, которые до сих пор считаются уникальными в мире, мы получили в ИЭПОР в комнате № 70, не имея автоматических пипеток и используя реактивы, которые нам передали коллеги из Швеции. Э. Кларк подключил меня к международным исследованиям, в ходе которых изучались и полученные нами антитела. В результате появилось несколько оригинальных публикаций, в том числе в журналах *Nature Immunology* и *Immunity*. Потом было еще много грантов, совместных публикаций с зарубежными учеными.

В чем состоит наш научный приоритет? Разрабатывая гибридную технологию, мы впервые в мире идентифицировали несколько антигенов. Целый ряд полученных нами МКАТ были включены в исследования международных рабочих совещаний по изучению антигенов дифференцирования лейкоцитов человека Human Leucocyte Differentiation Antigens (HLDA) Workshops и получили номенклатуру CD150 (МКАТ ИПО-3), CD95 (МКАТ ИПО-4), CD37 (МКАТ ИПО-24). Они были референтными антителами на пятом, шестом, седьмом и девятом HLDA Workshops, которые проходили соответственно в 1993, 1996, 2000 и 2010 годах.



Рис. 1. Микрофотографии, демонстрирующие процесс слияния клеток с образованием гибридом

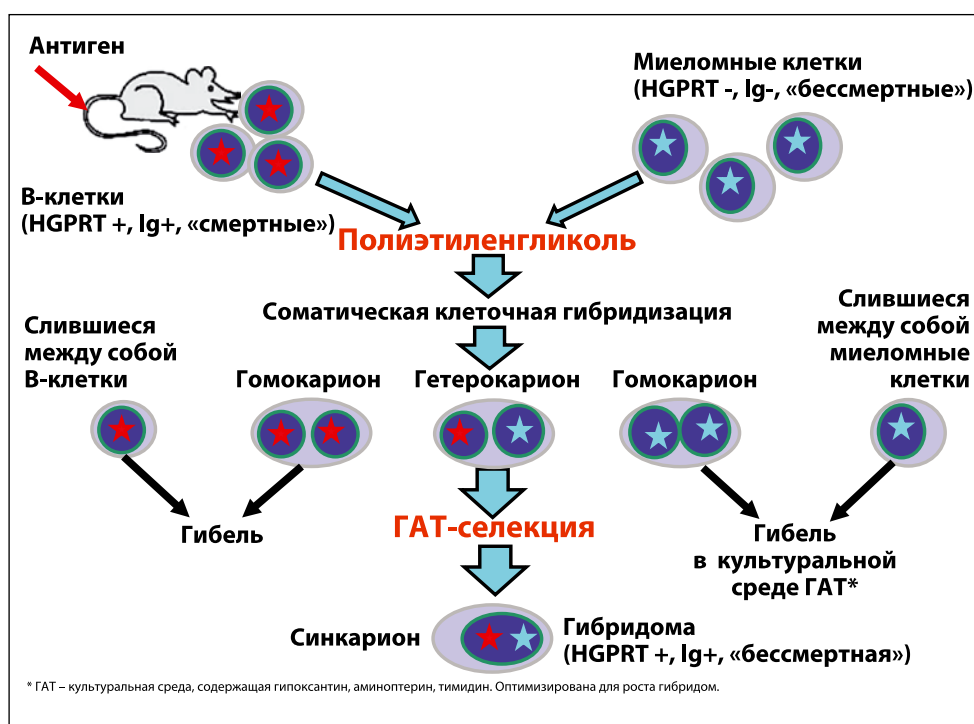


Рис. 2. Гибридная технология: основные этапы создания гибридом

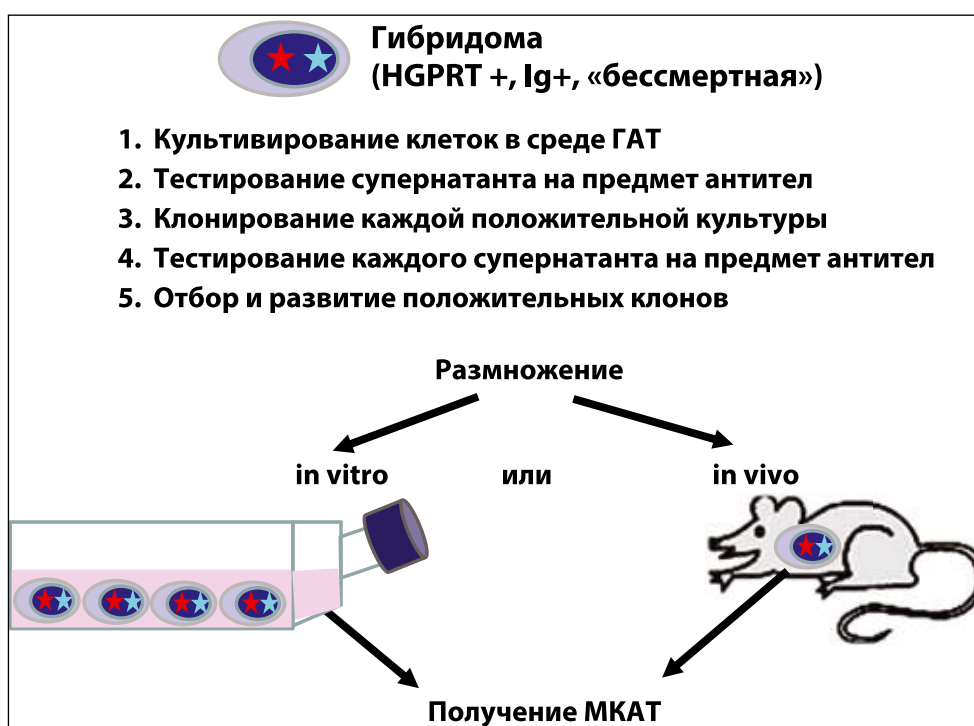


Рис. 3. Гибридная технология: основные этапы селекции гибридом и получение МКАТ

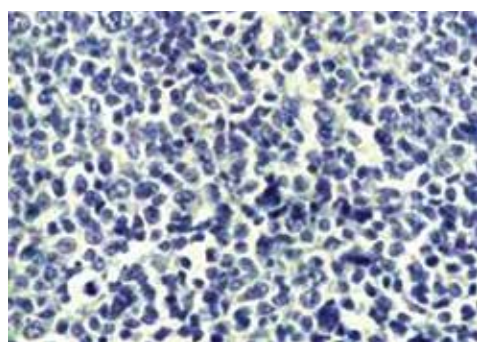


Рис. 4. Экспрессия антигена CD150 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

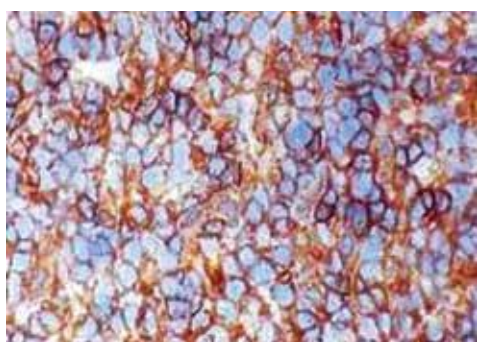


Рис. 5. Экспрессия антигена CD150 при лимфоме Ходжкина

Особую гордость у нас вызывает антиген, которому, согласно международной номенклатуре, было присвоено название CD150. Мы изучили структуру, экспрессию и функции CD150, а также CD150-опосредованных сигнальных каскадов в нормальных и злокачественно трансформированных Т- и В-лимфоцитах. Оказалось, что CD150 – представитель и основатель нового семейства молекул. Молекулы, входящие в это семейство, содержат уникальные сигнальные мотивы ITSM, которые мы же исследовали и которым присвоили название. Эта работа частично проведена в ИЭПОР, частично – в г. Сиэтле по гранту Медицинского института Говарда Хьюза (ННМИ). Этот сигнальный мотив уже вошел в учебники по иммунологии.

Сегодня CD150 продолжает вызывать пристальный научный интерес. Почему? Как известно, 95% лейкозов и лимфом у взрослых людей имеют В-клеточное происхождение, что связано со сложным процессом дифференцировки этих клеток: он осуществляется в 4 этапа с двунитевым разрывом молекул ДНК. CD150 экспрессирован почти на всех стадиях дифференцировки, включая зрелые В-лимфоциты. В нормальных клетках уровень экспрессии CD150 повышается при их созревании, а клетки лейкозов и лимфом практически не экспрессируют эту молекулу. Так, существуют два варианта хронического лимфолейкоза: с хорошим и плохим прогнозом, причем поверхностная экспрессия CD150 может служить в качестве прогностического маркера при хроническом лимфолейкозе (рис. 4-5).

Кроме того, CD150 является рецептором вируса кори. Около 20 лет назад было показано, что вирус кори использует рецептор CD46 для проникновения в клетку; однако это было показано для лабораторного штамма, который используется для вакцинации. Штамм дикого типа связывается только с CD150 – это открытие было сделано японскими учеными в 2000 г. с помощью полученных нами антител. В свою очередь вирус кори показал цитопатогенный эффект в отношении некоторых опухолевых клеток: существует ряд свидетельств об излечении больных лимфомой Ходжкина после заражения корью или вакцинации вирусом кори. Исследования показали, что это связано с воздействием на рецептор CD150. Таким образом, рецептор кори CD150, который представлен на поверхности клеток целого ряда опухолей, является потенциальной мишенью для онколитической терапии вирусом кори и терапии МКАТ.

В той же гибридизации мы получили гибридомы, продуцирующие антитела, которые распознают CD95. Эти антитела зарубежные коллеги до сих пор называют *best killer in the world*, потому что они обладают крайне высокой аффинностью и индуцируют апоптоз клеток наиболее эффективным образом.

В настоящее время приоритетными направлениями наших исследований являются анализ рецептор-опосредованных сигнальных каскадов клеток с целью поиска потенциальных мишеней для уточняющей диагностики и терапии злокачественных новообразований, а также выяснение роли в сигнальных каскадах протеинкиназ семейства PKD2, которые регулируют дифференцировку и жизнедеятельность нормальных и злокачественно трансформированных клеток.

В целом, если рассматривать науку как здание, по моему убеждению, существует две категории ученых: те, кто строят это здание по кирпичику, совершая какие-то открытия, и те, кто в лучшем случае делают внешний косметический ремонт. К сожалению, ученых из первой категории не так уж много, и замечательно, что нам удалось внести свой вклад в построение «здания науки».

Подготовила Катерина Котенко

Анализ современных тенденций развития реконструктивной хирургии при раке молочной железы

Реконструктивные операции стали неотъемлемой составляющей комплексного лечения рака груди у женщин, а появление современных методов реконструкции позволило вывести реконструктивно-пластическую хирургию на принципиально новый уровень. Зарубежные руководства обязывают всех специалистов, связанных с лечением рака молочной железы (РМЖ), информировать пациенток о возможностях реконструкции. Надеемся, что данный материал будет полезен онкологам именно в таком ключе.

Особое внимание к проблеме восстановления внешнего вида женской груди очевидно и оправданно, ведь эта проблема находится на пересечении многих аспектов жизни общества, выходя далеко за пределы онкологической практики. Многомерность этой темы мы обсудили с заведующим хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра Николаем Федоровичем Аникусько.



Н.Ф. Аникусько

В чем состоят специфические особенности реконструктивной хирургии груди?

— Реконструктивную хирургию молочной железы следует принципиально отличать от пластической. Целью пластической операции является создание иллюзии — когда женщина в определенной степени отвергает реальность и стремится изменить существующие параметры в соответствии с теми, которые она считает идеальными. Реконструктивная хирургия в онкологии призвана компенсировать ятрогенные повреждения, вызванные иссечением опухоли, при этом на первом месте всегда остается эффективность онкологического лечения, а реконструктивное вмешательство призвано лишь компенсировать повреждения, обеспечивая пациентке высокое качество жизни. Высокое — значит, сопоставимое с таковым до лечения с точки зрения эстетического результата.

Говоря непосредственно об онкопластике, следует отметить наличие внутреннего конфликта между основными целями онкологической и пластической хирургии. В первом случае целью является максимально возможное удаление всех регионарных проявлений заболевания, во втором — сохранение наибольшего объема молочной железы для наилучшего косметического эффекта. Задача онкохирурга — определить оптимальный баланс между онкологической и эстетической составляющими лечения. А это можно сделать только в сотрудничестве с пациенткой. Следует отметить, что возможность восстановления внешнего вида молочной железы (особенно если речь идет о молодых женщинах) иногда служит залогом успешного лечения: в некоторых случаях одномоментная реконструкция является единственным условием, при котором женщина соглашается на операцию. Даже при отсроченной реконструкции сложно переоценить позитивный психологический эффект от самого осознания женщиной, что урон, наносимый лечением ее внешности, — временное и обратимое явление.

Если мы говорим об Украине, какой специалист чаще всего выполняет реконструктивные вмешательства?

— В большинстве стран мира за онкологический этап операции отвечает онколог, а за эстетический этап — пластический хирург. В Украине часть функций пластической хирургии неизбежно ложится на онкохирурга. Но каковы эти функции?

Анализируя зарубежный опыт, мы остановились на примере Великобритании, где онкохирург делает все виды онкопластических операций, включая реконструкцию имплантами и аутологичными тканями. Так, он проводит основные виды реконструкции с использованием имплантов, LD- и TRAM-лоскутов. В сложных случаях (при необходимости выполнения модификаций основных онкопластических вмешательств, выраженных нарушениях в донорских зонах, необходимости пластики свободными лоскутами с наложением сосудистых анастомозов) приглашается хирург, специализирующийся на пластической хирургии.

Следует отметить, что в США онкохирург, практикующий в области хирургического лечения РМЖ, должен владеть тремя из четырех уровней стандартизированного обучения по онкопластике.

I. Понимание общих принципов эстетики и реконструкции. Умение выполнять широкие резекции молочной железы в рамках органосохраняющих вмешательств, формируя при этом ее внешний вид, использовать местные ткани для реконструкций.

II. Умение выполнять подкожные мастэктомии, редукции молочной железы со смещением соска или без такового, умение выполнять мастопексию.

III. Умение выполнять аугментационную маммопластику, мастопексию с имплантами, подкожную мастэктомию с сохранением сосково-альвеолярного комплекса. Умение выполнять капсулотомию / удалять имплант, осуществлять различные типы реконструкции с помощью эспандеров и имплантов. Умение восстанавливать сосок.

IV. Специальная подготовка, включающая обучение методике микрососудистой хирургии, реконструкции с использованием свободных лоскутов.

Как развивалась реконструктивная хирургия груди? Каковы последние тенденции в ее развитии?

— Еще 30 лет назад Бернард Фишер осуществил синтез концепций клинического поведения рака груди и показал, что местное лечение не влияет на выживаемость, а местный рецидив является не причиной плохого прогноза, а всего лишь его индикатором. Результаты органосохраняющих операций старательно исследовали, и многостадийная проверка данных подтвердила концепцию автора. Сегодня мы знаем, что рецидив заболевания в области послеоперационного рубца или реконструкции не является непосредственной причиной отдаленных метастазов, а лишь показывает наличие в железе опухолевых клеток. Чистые края резекции минимизируют риск развития рецидива, в то же время хирургическое удаление, достаточное для минимизации риска рецидивирования, необязательно обозначает повышение уровня выживаемости. Все эти знания стали основой для развития органосохраняющего лечения, а также обосновали целесообразность проведения как одномоментной, так и отсроченной реконструкции.

В 2000 г. в Европе были разработаны обучающие программы по онкопластической хирургии, и вскоре она была выведена в субспециальность. Это направление развивалось относительно неторопливо, постепенно доказывая свою безопасность и эффективность. В 2006 г. в США было снято временное ограничение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов — FDA (1992–2006 гг.) на применение в пластической и реконструктивной хирургии силиконовых имплантов. Целый ряд исследований позволил FDA заключить, что силиконовые импланты относительно безопасны, несмотря на частые осложнения и небольшой риск заболевания лимфомой.

С 2006 г. это наиболее распространенный вид реконструкции в США и Западной Европе, что объясняется многими факторами. Прежде всего этот метод в 4,5 раза дешевле реконструкции аутоотканями (благодаря относительной простоте выполнения), в связи с чем приветствуется страховыми компаниями и организациями здравоохранения. Кроме того, он совпадает с предпочтениями женщин. Женщинам моложе 49 лет чаще всего выполняются реконструкции имплантами, поскольку обычно они не имеют достаточного количества жировой ткани для аутологичной реконструкции, а также стремятся избежать более длительного периода восстановления и болезненности в донорском месте. Кроме того, за последние десятилетия изменились эстетические представления, в результате чего женщины отдают предпочтение импланту и отсутствию птоза груди, а не натуральному виду аутологичных тканей. Страховые компании тоже мотивируют хирургов к проведению реконструкций имплантами, исходя исключительно из экономических соображений.

Следует отметить еще одну стойкую тенденцию последних лет — увеличение частоты двусторонних мастэктомий. Причем количество таких операций в мире растет в среднем на 17% в год. Если в 1998 г. частота двусторонних операций в структуре всех мастэктомий составила 4,4%, то в 2008 г. этот показатель увеличился до 22,4%. Это связано с проведением контралатеральных профилактических мастэктомий. Их причинами являются боязнь пациентки или реальный повышенный риск рака в другой железе, а также семейная предрасположенность, включая мутации *BRCA1* и *BRCA2*.

Даже при самом удачном исходе невозможно воссоздать внешний вид прооперированной молочной железы настолько, чтобы она соответствовала контралатеральной. Для достижения эстетического эффекта лечения нередко приходится параллельно корректировать внешний вид здоровой грудной железы, чтобы максимально приблизить ее по размеру и форме к прооперированной. При реконструкции имплантом консистенция прооперированной железы будет неизбежно отличаться, кроме того, грудь не будет менять форму и размер, если масса тела женщины изменится в ту или иную сторону. Поэтому двусторонняя мастэктомия с реконструкцией имплантами дает лучший эстетический результат, чем односторонняя. Параллельно развиваются методы реконструкции аутологичными тканями: растет их разнообразие, совершенствуются методы сосудистой хирургии. Практика показывает, что после реконструкции аутологичными тканями пациенты имеют более стабильный эстетический результат и более продолжительную удовлетворенность лечением.

По каким критериям определяется метод реконструкции? Каковы преимущества и недостатки основных существующих методов?

— Выбор хирургической техники базируется на размере железы и дефекта. При частичном дефекте восстановление внешнего

вида производится двумя путями: перемещением объема ткани самой железы за счет проведения редукционной маммопластики, мастопексии, либо замещением объема железы с использованием местных и отдаленных лоскутов.

Если не удастся достичь чистоты края резекции либо у пациентки изначально существуют противопоказания к органосохраняющей операции, то проводится мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией. При выборе времени проведения реконструкции следует учитывать функциональное и психологическое состояние пациентки, прогноз заболевания, необходимость проведения послеоперационной лучевой терапии. Здесь опять же важен поиск баланса между лучшим косметическим и психологическим эффектом при одномоментной реконструкции и преимуществами, связанными с проведением онкологического лечения и снижением риска осложнений, — при отсроченной. Выделяют вариант вторично отсроченной реконструкции, при которой во время мастэктомии выполняются определенные подготовительные этапы для последующей восстановительной операции, снижающие в будущем вероятность возникновения осложнений в реконструированной железе.

В нашей стране выбор конкретного метода реконструкции часто определяется арсеналом знаний, имеющимся у конкретного хирурга, к которому обратилась пациентка. У каждого из методов реконструкции — свои преимущества и недостатки, а также свои ограничения показаний. Важно подчеркнуть, что разные методы реконструкции — взаимодополняющие, а не взаимоисключающие, и все новые разработки в этой области только расширяют возможности для пациенток.

Каковы современные возможности и ограничения проведения реконструкции с использованием имплантов?

— Общение с пациентками показывает, что существует огромное количество мифов об имплантах, но большинство из них зародилось на заре развития этого метода, когда они были совершенно другими. Первую операцию по вживлению импланта хирург Фрэнк Джиро и Томас Кронин провели еще весной 1962 г. (женщина, которой была проведена эта операция, жива до сих пор, ей 80 лет). Наполнитель импланта был жидким (солевой раствор). Силиконовые импланты были запрещены FDA в связи с аномально большим числом сообщений об их разрывах, протеканиях и возможной связи с возникновением Т-клеточных лимфом.

Современные силиконовые импланты представляют собой высокотехнологические безопасные продукты, отличающиеся между собой объемом, формой, проекцией, наполнителем, покрытием и текстурой поверхности. Ранее было только четыре размера имплантов, сегодня — более 400. Их основная функция — восполнить недостающий объем и придать форму железе. При реконструктивных операциях предпочтительно использование имплантов с текстурированной

поверхностью, которая облегчает их приживление. Когезивный гель в составе силиконового импланта обеспечивает не только необходимую степень упругости, но и сохраняет свою форму даже в случае разрыва внешней оболочки. Импланты с жидким наполнителем в реконструктивной хирургии не применяются. Сегодня за рубежом на этапе исследования находятся импланты, специально разработанные для реконструкции груди у онкологических больных. В состав их оболочки входят вещества, снижающие риск местного рецидива.

Реконструкция с применением имплантов чаще всего осуществляется одновременно с операцией по удалению патологических тканей. Она может быть проведена в том случае, когда пациентке выполняется подкожная мастэктомия, в том числе с сохранением сосково-ареолярного комплекса, либо парциальная мастэктомия с достаточным количеством сохраненной кожи; в отсроченном периоде проводится в два этапа с применением эспандеров для создания избытка кожи. При недостатке кожи в месте реконструкции имплантом можно одновременно использовать лоскут из широчайшей мышцы спины, так как последний не отличается достаточной толщиной для создания объема.

Реконструктивная операция с использованием импланта характеризуется простотой и быстротой выполнения, она может быть показана пациенткам с низким исполнительным статусом. В ней задействована малая операционная бригада (один хирург и один ассистент) и для ее проведения не требуется специального оборудования.

Это метод выбора для пациенток, которым противопоказана реконструкция аутологичными тканями. Он обеспечивает быстрое восстановление при минимальном количестве рубцов.

Поскольку при реконструкции имплантом нет возможности полностью воспроизвести вид и плотность контралатеральной молочной железы, для достижения оптимального результата рекомендуется двухсторонняя коррекция. Впоследствии возможна замена импланта с целью увеличения или уменьшения железы. Кроме того, это идеальный метод для профилактических мастэктомий у молодых женщин – носителей генов *BRCA1/BRCA2*.

Следует учитывать риск осложнений, связанных с реконструкцией имплантами, и обязательно информировать о нем пациентку. Так, велик риск возникновения капсулярной контрактуры вокруг импланта, а также послеоперационных инфекций. По данным США, в 16% случаев происходит отторжение импланта в течение года после операции, в 23% случаев – в течение трех лет. Как правило, спустя 10 и более лет требуется замена импланта. Известны случаи, когда замену производили вследствие его разрыва. Имплант заметен при горизонтальном положении пациентки на спине, на боку. При значительном увеличении массы тела реконструируемая грудь не увеличивается, приводя к появлению асимметрии.

Реконструкция имплантами противопоказана при инфильтрации кожи опухолью, отечно-инфильтративных формах РМЖ (даже при полной регрессии после неoadъювантной полихимиотерапии), необходимости проведения лучевой терапии на послеоперационный рубец. Также она не проводится при средне-большой и большой размер реконструируемой молочной железы, патологически избыточной массе тела женщины.

Расскажите о преимуществах и недостатках аутологичной реконструкции.

Реконструкция аутологичными тканями или лоскутами – второй повсеместно принятый вид реконструкции молочной железы. Название конкретного метода состоит из названия реконструируемого органа и донорского места на теле женщины. Реконструкции аутологичными тканями бывают свободным лоскутом, который иссекается из донорского места и пересаживается в область реконструкции с формированием внешнего вида груди, либо

лоскутом с использованием питающей ножки. Питающая ножка, снабжая кровью пересаженный лоскут, обеспечивает хорошее приживление, снижая риск некрозов и деформаций. Для реконструкции молочной железы с использованием питающей ножки основными методами являются TRAM-лоскут, мышцосохраняющий TRAM-лоскут и TRAM-лоскут с подкачкой (суперчардж), а также LD-лоскут.

Использование свободных лоскутов – высокоэффективный, функционально щадящий метод реконструкции, обеспечивающий стабильный долговременный эффект. В то же время это операции повышенной категории сложности, выполнение которых требует дополнительного оборудования (такого как хирургический микроскоп), инструментария, а также квалифицированных специалистов, прошедших необходимое обучение и практикующих этот вид реконструкции. В клинике, где проводится такая операция, должен существовать четкий алгоритм ведения подобных больных.

Операции по восстановлению груди аутологичными тканями продолжительны (длятся в 2,5 раза дольше по сравнению с реконструкцией имплантом), требуют участия расширенной операционной бригады (2 хирурга, 1-2 ассистента) и использования мощного анестезиологического пособия (сочетания внутривенной и эпидуральной анестезии). Они выполняются только пациенткам с высоким или средним исполнительным статусом, требуют длительного периода восстановления, приводят к ограничению функции места-донора и наличию дополнительных рубцов.

Реконструкция аутологичными тканями – метод выбора при дефиците ткани и кожи, плохом состоянии тканей послеоперационного рубца и передней грудной стенки, в том числе с постлучевыми изменениями; для больных с избыточным весом и ожирением, после экстрезии импланта; для молодых, зрелых и пожилых носителей генов *BRCA1/BRCA2* с профилактической целью.

Аутологичная реконструкция позволяет создать молочную железу большого размера, восстановить естественный птоз груди, избежать развития капсулярной контрактуры. Консистенция ткани реконструируемой железы сопоставима с тканью здорового органа, при увеличении массы тела увеличивается и реконструируемая железа, в горизонтальном положении на спине и на боку реконструируемая железа подобна здоровой. У больных с избыточной массой тела TRAM-реконструкция, сопровождающаяся этапом абдоминопластики, улучшает восприятие конфигурации тела, обеспечивает эффект «похудения». В отсроченном периоде выполняется в один этап без применения эспандеров и не требует применения имплантов и связанных с ними расходов.

На чем бы Вы хотели акцентировать внимание?

Онкопластическая и реконструктивно-восстановительная хирургия молочной железы – это не просто одна из доступных опций лечения, а, можно сказать, религия и философия современного хирургического лечения РМЖ, воплощение на практике максимально индивидуализированного и гуманного подхода к пациентке. Все подходы к реконструкции важны и актуальны, у каждого своя специфическая область применения. Каждая пациентка на этапе выявления опухоли должна быть подробно проинформирована о современных возможностях реконструкции. С каждым годом благодаря улучшению ранней диагностики и постепенному повышению эффективности лечения РМЖ актуальность реконструктивных вмешательств будет возрастать.

«Эстетика – мать этики», – говорил Иосиф Бродский. «Этика есть живое отношение к живой жизни», – утверждал Альберт Швейцер. Когда речь идет о восстановительной хирургии, эти слова обретают особый смысл, их глубина ощущается остро.

Разные варианты реконструкции молочной железы



Рис. 1. Реконструкция с применением силиконового импланта после подкожной мастэктомии (А, Б). Потребуется коррекция контралатеральной молочной железы и отсроченное восстановление соска (А)

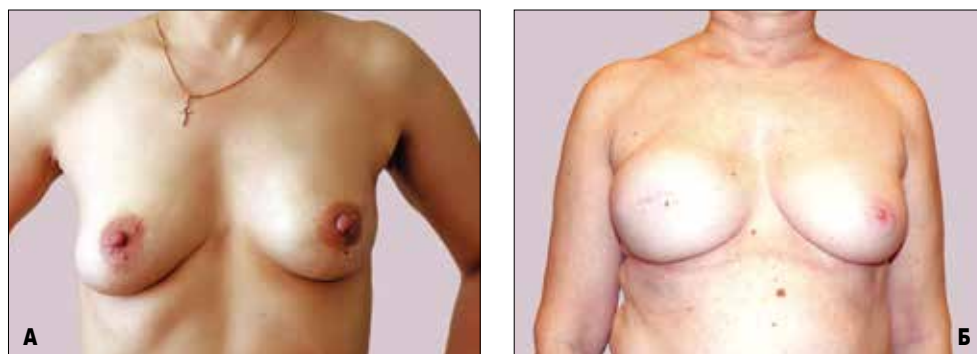


Рис. 2. Реконструкция с применением силиконового импланта после подкожной мастэктомии с сохранением (А) и без сохранения сосково-ареолярного комплекса (Б). Потребуется отсроченное восстановление соска (Б)



Рис. 3. Эстетические особенности молочной железы при реконструкции с применением силиконового импланта, связанные с возникновением капсулярной контрактуры (А, Б)

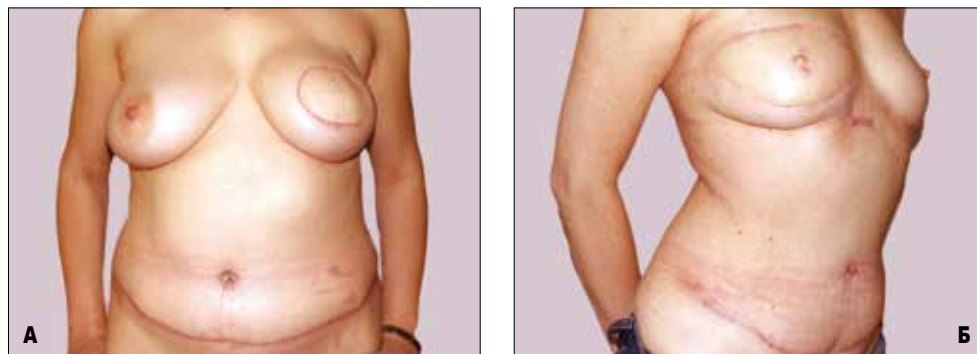


Рис. 4. Реконструкция TRAM-лоскутом, в перспективе потребуется реконструкция соска; виден шрам на донорском месте (А). Реконструкция TRAM-лоскутом с отсроченной реконструкцией соска (Б)



Рис. 5. Реконструкция после проведения парциальной резекции молочной железы. Состояние непосредственно после реконструктивной операции (А). В отдаленном послеоперационном периоде (Б)

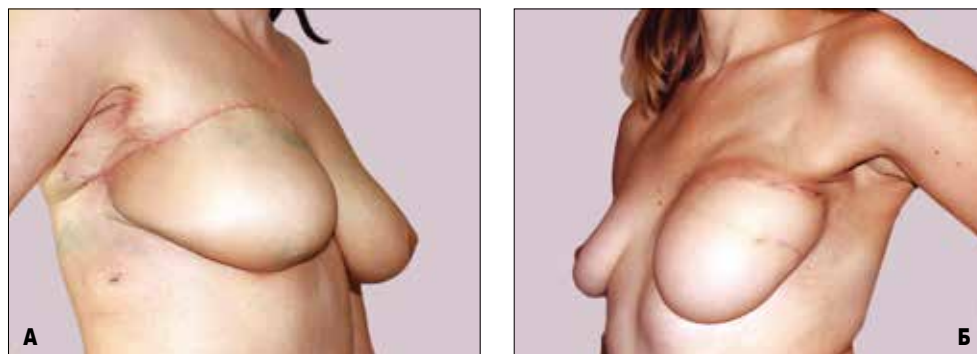


Рис. 6. Реконструкция TRAM-лоскутом с воссозданием естественного птоза груди. Впоследствии потребуется восстановление соска (А, Б) и липофилинг в верхней части груди, а также коррекция контралатеральной молочной железы (по желанию пациентки) (Б)

Продолжение на стр. 34.

Анализ современных тенденций развития реконструктивной хирургии при раке молочной железы

Продолжение. Начало на стр. 32.



Рис. 7. Восстановление после секторальной резекции правой молочной железы с пересадкой соска. Впоследствии потребуется эстетическая коррекция контралатеральной молочной железы (А). Боковая проекция молочной железы после реконструкции (Б)



Рис. 8. Реконструкция LD-лоскутом правой молочной железы (А). Шрам на донорском месте на спине (Б)

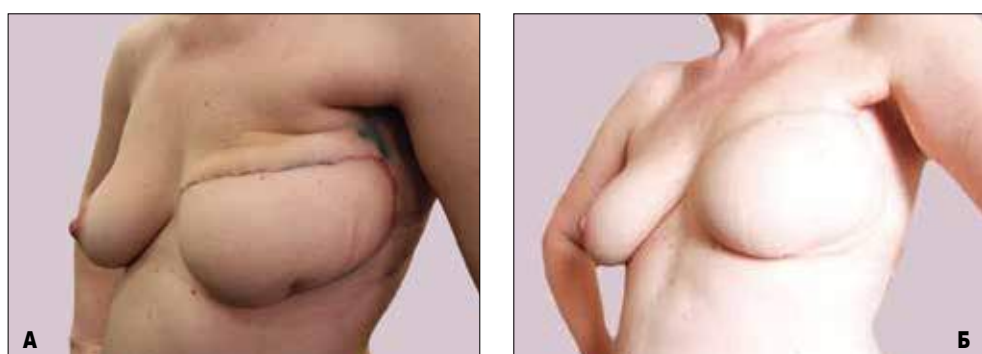


Рис. 9. Реконструкция TRAM-лоскутом (А) с последующим проведением липофилинга для коррекции дефекта в верхней части груди (Б). Впоследствии потребуется восстановление соска

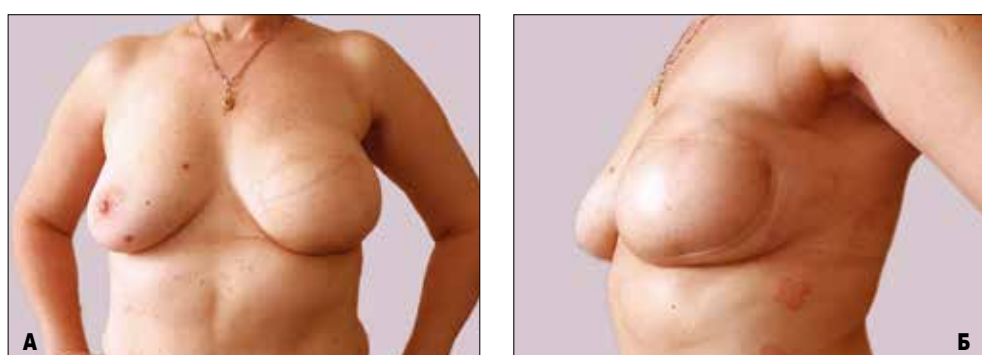


Рис. 10. Комбинированная реконструкция TRAM-лоскутом и силиконовым имплантом. Фронтальная (А) и боковая проекции (Б). Впоследствии потребуется восстановление соска



Рис. 11. Реконструкция TRAM-лоскутом с отсроченной реконструкцией соска (А). Состояние после операции по восстановлению соска (Б)

Разнообразие существующих реконструктивных методов позволяет подобрать индивидуальный подход для каждой конкретной пациентки. Силиконовые импланты оптимальны при небольшом размере и сохранной коже молочной железы. Реконструкция с использованием собственных тканей (кожно-жирового TRAM-лоскута с передней брюшной стенки либо кожно-мышечного LD-лоскута со спины) позволяет добиться наилучших эстетических результатов, обеспечивая восстановленной железе натуральный внешний вид. Но подобные операции травматичны и приводят к появлению дополнительных рубцов в зоне выкраивания лоскута. Также возможно сочетание разных методов реконструкции (лоскуты + импланты). Для коррекции незначительных дефектов в отдаленном послеоперационном периоде осуществляется ведение в зону дефекта собственной жировой ткани пациентки (липофилинг).

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Фосапрепитант снижает риск возникновения рвоты и тошноты при проведении химио- и лучевой терапии у пациенток с раком шейки матки

В марте 2016 г. в журнале The Lancet Oncology были опубликованы результаты многонационального рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы GAND.

Целью этого исследования было изучение эффективности и безопасности фосапрепитанта в сочетании с палонсетроном и дексаметазоном для профилактики тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии (ЛТ) и еженедельной терапии цисплатином у пациенток с раком шейки матки.

Исследование проводилось в период с 15 июня 2010 г. по 8 марта 2015 г., в него были включены пациентки из четырех стран. Всем больным должна была проводиться ЛТ на область малого таза (РОД 1,8-2,0 Гр, 5 дней в неделю) в сочетании с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м². Все участницы исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы.

Одна группа получала до введения цисплатина фосапрепитант (150 мг в/в), а вторая – плацебо (физиологический раствор) в комбинации с палонсетроном (0,25 мг в/в) и дексаметазоном (16 мг перорально). Дексаметазон назначался в дозе 8 мг 2 р/день во 2-й, 4 мг 2 р/день в 3-й и 4 мг 1 р/день в 4-й день. Лечение проводилось 5 недель. Первичной конечной точкой и основным критерием эффективности было количество пациенток, у которых не наблюдалась рвота на протяжении всего периода лечения.

Из 234 пациенток, принявших участие в исследовании, 118 получали фосапрепитант и 116 – плацебо. По результатам данного исследования, 48,7% больных, получавших плацебо (95% ДИ 25,2-72,2), и 65,7% больных, получавших фосапрепитант (95% ДИ 42,2-89,2), не испытывали рвоту к 5-й неделе лечения. Отмечено незначительное количество побочных эффектов на фоне лечения: диарея развилась у 9% пациенток в группе, получавшей фосапрепитант, против 5% в группе плацебо. Зафиксирован один случай нейтропении в группе, получавшей фосапрепитант. Смертельных случаев не было отмечено ни в одной из групп.

Данное исследование является первой работой, в которой изучалась эффективность и безопасность применения антагонистов рецепторов NK-1 при проведении сочетанной ЛТ и еженедельной химиотерапии цисплатином на протяжении 5 недель. Пациентки, получавшие фосапрепитант в комбинации с палонсетроном и дексаметазоном, меньше испытывали тошноту и рвоту по сравнению с больными, получавшими только сопроводительную антиэметогенную терапию палонсетроном и дексаметазоном. Изучаемая комбинация антиэметиков переносилась пациентками удовлетворительно. Необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение профилактики тошноты и рвоты у больных, получающих сочетанное химиолучевое лечение, для подтверждения уже имеющихся результатов.

www.thelancet.com

FDA одобрило применение кризотиниба для лечения ROS1-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легкого

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) расширило показания к использованию кризотиниба, включив в них новое показание – для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией гена ROS1.

Как подчеркивают эксперты, рак легких является сложным для лечения онкологическим заболеванием в связи с тем, что пациенты имеют различные редкие мутации. Поэтому расширенное использование кризотиниба предоставляет ценную возможность для оптимизации терапевтического эффекта у больных, опухоли которых имеют транслокацию гена ROS1.

Мутация гена ROS1 встречается приблизительно у 1% больных НМРЛ. По данным FDA, при НМРЛ большинство пациентов с мутацией ROS1 имеют характеристики заболевания, похожие на таковые при НМРЛ с мутацией ALK, для терапии которого кризотиниб был впервые одобрен FDA в 2011 г. Таким образом, выявление изменений ROS1 определило второй молекулярный подтип НМРЛ, при котором кризотиниб показывает высокую

противоопухолевую активность, предотвращая рост и распространение опухоли.

Эффективность и безопасность этого препарата была оценена в многоцентровом исследовании, в котором принимали участие 50 пациентов с ROS1-позитивным метастатическим НМРЛ.

У 66% пациентов в исследовании отмечался полный или частичный ответ на терапию. Медиана продолжительности ответа составила 18,3 мес. Профиль безопасности в этой популяции пациентов был сопоставим с тем, который наблюдался при терапии ALK-позитивного метастатического НМРЛ. Наиболее распространенными побочными явлениями были: нарушения зрения, тошнота, диарея, рвота, запоры, повышение уровня трансаминаз, повышенная утомляемость, снижение аппетита, инфекции верхних дыхательных путей, головокружение и нейропатия.

В примечании FDA подчеркивается, что применение кризотиниба может вызывать серьезные побочные эффекты, в том числе со стороны печени. Ряд осложнений, таких как нарушение сердечного ритма, воспаление легких, могут представлять опасность для жизни больного. Также существует угроза частичной или полной потери зрения в одном или обоих глазах.

www.medscape.com

Гастрэктомия с последующей химиотерапией у пациентов с распространенным раком желудка и единственным неблагоприятным фактором: результаты рандомизированного исследования REGATTA

В марте 2016 г. в журнале The Lancet Oncology были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы REGATTA, посвященного изучению варианта лечения, при котором гастрэктомия проводится перед химиотерапией у пациентов, имеющих только один неблагоприятный фактор прогноза.

Химиотерапия является стандартом лечения для пациентов с распространенным раком желудка (РЖ).

Целью рандомизированного исследования REGATTA было изучение эффективности гастрэктомии с последующей химиотерапией по сравнению с применением только химиотерапии в отношении общей выживаемости (ОВ) пациентов. В рамках исследования 175 пациентов, проходящих лечение в медицинских центрах Южной Кореи, Японии и Сингапура, были рандомизированы в соотношении 1:1. Пациенты в возрасте от 20 до 75 лет с распространенным РЖ имели единственный неблагоприятный фактор: наличие метастазов в печень, или брюшину, или парааортальные лимфатические узлы. Гастрэктомия выполнялась в объеме D1 без резекции метастатических поражений. Химиотерапия включала 5-180 мг/м² в сутки, дни 1-21, и цисплатин 60 мг/м² на 8-й день каждого 5-недельного цикла. Первичной конечной точкой была ОВ больных. После первого промежуточного анализа ОВ была выше в группе хирургического лечения, но к окончанию исследования разница исчезла. Медиана ОВ составила 16,6 мес в группе, в которой проводилась только химиотерапия, и 14,3 мес в группе гастрэктомии с последующей химиотерапией (HR=1,09, p=0,7). Также не отличалась между группами двухлетняя ОВ, которая составила 31,7 и 25,1% соответственно. Частота токсичности 3-4-й степени была выше в группе с гастрэктомией. Была зафиксирована одна смерть, связанная с лечением, от остановки сердца неизвестной этиологии во время второго цикла химиотерапии. Один случай летального исхода произошел в группе гастрэктомии с химиотерапией в связи с быстрым ростом перитонеального метастаза после выписки пациента через 12 дней после операции. Исследование было остановлено преждевременно в связи с признанием нецелесообразности его проведения. Операция с последующей химиотерапией не показала преимущество по сравнению с химиотерапией у больных с поздними стадиями РЖ и одним неблагоприятным прогностическим фактором и не является оправданным методом для лечения пациентов с этими опухолями.

Авторы исследования сделали вывод, что гастрэктомия не способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с распространенным РЖ, которым планируется назначение лекарственной терапии. Химиотерапия сегодня остается стандартом для лечения этих пациентов.

www.thelancet.com

Подготовила **Снежана Галузова**

Диабет и рак

Возможные точки соприкосновения онкологических заболеваний и сахарного диабета (СД) в последние годы привлекают повышенное внимание мировой медицинской общественности. О современных взглядах на взаимосвязь диабета и рака мы попросили рассказать ведущего диабетолога нашей страны, главного специалиста Министерства здравоохранения Украины по эндокринологии, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

— Проблема взаимосвязи диабета с риском онкологических заболеваний действительно актуальна и требует пристального внимания. Несмотря на то что в обоих случаях речь идет о глобальных проблемах здравоохранения и человечества в целом, несмотря на высокую распространенность как СД, так и злокачественных опухолей, проблемы, связанные с сочетанием этих заболеваний, стали целенаправленно рассматриваться лишь в последние годы.

Ранее мы много говорили о том, что СД приводит к развитию микрососудистых осложнений, в частности к поражению сосудов глазного дна и почек, провоцирует развитие нейропатии, повышает риск инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смертности в целом. В то же время за пределами внимания специалистов длительное время оставался тот факт, что больные СД чаще, чем представители общей популяции, умирают от онкологических заболеваний.

В последние годы отдельная секция «Диабет и рак» даже входит в программу Ежегодного конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Повышенное внимание к этой проблеме связано с появлением большого массива научных данных, касающихся взаимосвязи диабета и рака. Все эти сведения можно условно разделить на три блока:

— сахарный диабет повышает риск развития опухолей определенных локализаций;

— некоторые препараты, применяющиеся в лечении СД, повышают риск развития онкологических заболеваний;

— некоторые препараты, применяющиеся в лечении СД, способны снизить риск развития рака.

Говоря о связи манифестированного СД с развитием онкологических заболеваний, следует отметить, что такой риск прежде всего значим для больных диабетом 2-го типа. Именно эти больные составляют подавляющее большинство: согласно последним данным, опубликованным в конце 2015 года, количество больных СД в мире достигло 415 млн человек, из них диабетом 2-го типа страдают 85-90%.

К настоящему времени показано, что у больных СД 2-го типа достоверно повышен риск развития определенных локализаций злокачественных опухолей: рака поджелудочной железы, печени, кишечника, рака груди у женщин, а также рака эндометрия. Несмотря на определенные расхождения в конкретных данных о повышении относительного риска развития этих опухолей у больных СД, практически ни в одном из опубликованных проспективных исследований этот показатель не был ниже 1,4-2,0. То есть манифестация диабета увеличивает риск развития рака минимум на 40%, а во многих исследованиях — в два раза и более. Что касается СД 1-го типа, существуют отдельные свидетельства о повышении на фоне этого заболевания частоты возникновения рака шейки матки и рака желудка.

Следует учитывать, что течение онкологических заболеваний у пациентов с СД 2-го типа осложнено, любые хирургические вмешательства и их исходы на фоне СД переносятся тяжелее и чреваты осложнениями, особенно если речь идет об обширных операциях или резекциях нескольких органов, да и общий прогноз хуже. Даже при условии компенсации диабета тяжелее переносится лекарственное противоопухолевое лечение, преимущественно за счет присущих СД осложнений

(кардио-, нефро- и нейропатии), усиления токсических эффектов терапии.

С чем же связан повышенный риск рака на фоне СД? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня не существует. Принципиально важно понять, сам ли диабет повышает риск рака, или, возможно, основной причиной повышения онкологической заболеваемости являются иные нарушения, сопутствующие развитию диабета, прежде всего ожирение. Ведь ожирение является известным фактором риска развития именно тех видов злокачественных опухолей, которые чаще встречаются при диабете.

Возможно, в повышении онкологической заболеваемости основную роль играет не столько диабет и гипергликемия, сколько явление инсулинорезистентности — один из основных факторов патогенеза СД 2-го типа. Согласно целому ряду сообщений, нарушенная толерантность к глюкозе не только чаще встречается среди онкологических больных, чем явный СД, но и может рассматриваться как более опасный фактор онкологического риска по сравнению с проявленным диабетом.

Зарубежные ученые указывают на возможную связь между риском развития рака и вариативностью генов, ассоциированных с продукцией инсулина, чувствительностью к нему и переходом от нарушенной толерантности к глюкозе к диабету. На предмет возможного фактора риска может изучаться аллельный полиморфизм генов рецепторов инсулина, рецепторов лептина, фактора некроза опухоли и даже генов, контролирующих процесс образования активных форм кислорода и окислительного стресса. Механизмы взаимосвязи диабета и рака представляют большой научный интерес, порождают огромное количество вопросов, на которые предстоит ответить в будущем.

Сегодня же клиницисты должны помнить о том, что пациент с ожирением и СД 2-го типа предрасположен к развитию определенных форм рака, а это значит, такому пациенту необходимо повышенное внимание, возможно, дополнительные обследования (включение в программы онкологического скрининга).

Существуют интересные данные о том, что некоторые виды опухолей реже встречаются у пациентов с диабетом и сопутствующим ожирением. Этот феномен в первую очередь касается рака предстательной железы (РПЖ). Причем в исследованиях указывается, что риск развития РПЖ тем ниже, чем больше лет прошло с момента выявления диабета. Как известно, при СД и ожирении изменяется метаболизм стероидов, приводя к уменьшению уровня тестостерона. Именно с этим явлением сегодня связывают снижение заболеваемости РПЖ у таких больных. В то же время гиперинсулинемия сочетается с более агрессивным течением рака простаты в тех случаях, когда он все же развивается.

Дискуссия о возможной роли сахароснижающих препаратов в повышении онкологической заболеваемости уже носит исторический характер. Несколько лет назад мировую медицинскую общественность всколыхнула информация о том, что инсулиновые аналоги способны повышать риск развития рака. В ряде ретроспективных наблюдений, основанных на данных регистров из Швеции, Шотландии и нескольких других стран, были выявлены намеки на возможное повышение заболеваемости раком грудной железы и некоторых других локализаций опухолей. К счастью, сегодня в нашем распоряжении

находятся результаты проспективных клинических исследований, в которых не было показано какого-либо увеличения риска онкологических заболеваний любой локализации на фоне терапии инсулиновыми аналогами. В их числе — масштабное исследование ORIGIN, посвященное изучению инсулина гларгина.

Другая группастораживающих научных данных свидетельствовала о возможной связи применения сахароснижающего средства из класса тиазолидиндионов пиоглитазона с развитием рака мочевого пузыря. Действительно, в большом массиве данных, которыми располагали страховые компании отдельных стран (Франция, Германия), отмечалось некоторое возрастание числа случаев этого онкологического заболевания у лиц, получавших пиоглитазон. Дальнейшие исследования опровергли эту взаимосвязь.

Примечательно, что при утверждении глифлозинов — нового класса сахароснижающих препаратов, блокирующих реабсорбцию глюкозы крови, — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) затребовало доказательства безопасности этой группы препаратов в отношении развития рака мочевого пузыря. В итоге глифлозины получили одобрение FDA только после предъявления соответствующих свидетельств относительно их безопасности.

Еще одной группой препаратов, которые активно обсуждались в контексте возможной связи с раком, являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Два года назад появились сведения о том, что эти препараты, в частности ситаглиптин, вероятно, повышают риск развития рака поджелудочной железы. Для целенаправленного исследования этого вопроса FDA даже была создана специальная комиссия. К счастью, эти опасения не оправдались. Результаты масштабных исследований с ситаглиптином (TECOS), саксаглиптином (SAVOR-Timi), алоглиптином (EXAMINE), ликсисенатидом (ELIXA) не продемонстрировали повышенного количества случаев рака поджелудочной железы ни в одной из исследуемых групп, в результате ингибиторы дипептидилпептидазы-4 были реабилитированы. Во всех представленных исследованиях частота развития панкреатита и рака поджелудочной железы была очень низкой и достоверно не отличалась между группами.

Считаю важным отметить, что ни одно из существующих сегодня исследований не было (и, по-видимому, не будет) спланировано исключительно с целью изучения влияния того или иного противодиабетического препарата на риск развития онкологических заболеваний. Если планировать онкологическое заболевание как первичную конечную точку, необходимо ожидать большого количества случаев рака в исследовании. Несмотря на рост онкологической заболеваемости во всем мире, это слабо осуществимо. Чтобы получить достаточное количество случаев рака в сравнимых группах, потребовалось бы включение в исследование сотен тысяч людей. В то же время отсутствие целенаправленно спланированных исследований ни в коем случае не означает, что мы не должны доверять существующим научным данным. Сегодня в нашем распоряжении — результаты постмаркетинговых исследований всех препаратов, которые ранее подозревались в канцерогенности, с участием огромных популяций пациентов. Исходя из этих результатов, мы можем утверждать, что все применяющиеся



Б.Н. Маньковский

сегодня сахароснижающие препараты безопасны с точки зрения риска развития рака.

Более того, вполне вероятно, что существуют препараты, снижающие риск развития рака. В этом отношении большие надежды возлагаются на метформин. Этот препарат применяется при лечении СД 2-го типа, особенно у лиц с избыточным весом, ожирением и сохраненной функцией почек. В настоящее время активно обсуждается возможная способность метформина подавлять образование опухолевых клеток и рост уже существующих опухолей. Существуют предварительные сведения о том, что терапия этим препаратом приводит к снижению риска развития рака разных локализаций. Эти многообещающие данные получены на основании ретроспективных исследований, но вызывают пристальный научный интерес.

В настоящее время инициировано рандомизированное исследование GLINT, которое позволит прояснить роль метформина в профилактике онкологических заболеваний. В исследовании примут участие более 20 тыс. человек с повышенной толерантностью к глюкозе, которые будут разделены на две группы, получающие соответственно метформин или плацебо. Основная задача исследования GLINT — определить, способен ли метформин снижать риск развития манифестированного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности, а также может ли он повлиять на уменьшение онкологической заболеваемости. Впервые именно онкологическая патология выносятся как одна из основных конечных точек. Во всех предшествующих исследованиях случаи онкологических заболеваний изучались в контексте серьезных побочных явлений — и только. Предполагается, что результаты исследования GLINT будут озвучены в 2022 году.

Существуют ли ограничения по ведению диабета у лиц, перенесших в анамнезе онкологические заболевания? На сегодняшний день формально ограничения существуют только в отношении рака мочевого пузыря: таким пациентам не следует назначать пиоглитазон, а также препараты, блокирующие реабсорбцию глюкозы крови. Кроме того, когда речь идет об опухолях, для которых доказана связь с ожирением, в лечении СД таким пациентам следует назначать препараты, способствующие снижению массы тела или не приводящие к ее повышению. Если будет доказана способность метформина влиять на развитие рака, этот препарат сможет рассматриваться как хороший вариант лечения толерантности к глюкозе у онкологических пациентов, способный одновременно содействовать профилактике рецидивов опухоли.

В целом предупреждение развития СД или достижение оптимального контроля гликемии у лиц, страдающих онкологическими заболеваниями, перенесших их в прошлом или находящихся в группе повышенного риска, должно рассматриваться как одно из важных направлений онкологической профилактики.

Подготовила Катерина Котенко



С.М. Черенько, професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Зміни у підходах до лікування вузлів та раку щитоподібної залози

Огляд рекомендацій американської тиреоїдної асоціації (2015) щодо ведення дорослих пацієнтів з тиреоїдними вузлами та диференційованим раком щитоподібної залози

Проблема тиреоїдних вузлів та пухлин, які складають групу найпоширеніших захворювань людини, продовжує викликати надзвичайний інтерес усіх авторитетних світових наукових асоціацій та товариств. Справа не лише в поширеності цієї патології, а й у соціально-економічному аспекті питання. Адже дрібне вогнищеве ураження щитоподібної залози (ЩЗ), яке не загрожує здоров'ю та життю, можна виявити майже у всіх дорослих людей, що викликає слушне запитання: «Чи не є такий стан організму різновидом норми?».

З іншого боку – стає реальністю можливість діагностування раку ЩЗ у 3-5% населення, його зростання є найбільш швидким серед іншої онкопатології, цей різновид раку загрожує стати найпоширенішим у жінок і є потенційно смертельною хворобою, хоча й не має клінічних відмінностей від доброякісних та безпечних тиреоїдних вузлів, а ризик смерті характерний лише для 1% пухлин.

У США щороку діагностується більше 60 тис. нових випадків тиреоїдного раку, витрачаються десятки мільярдів доларів на вивчення проблеми, лікування та моніторинг пролікованих пацієнтів, але кількість померлих не зростає протягом останніх десятиріч і становить 3-5 на 1 млн населення. Медицина та суспільство постали перед питанням, як позбавити людину ризиків, пов'язаних з онкологічною складовою диференційованого раку ЩЗ (ДРЩЗ), не завдавши їй шкоди через надмірне (або й зовсім непотрібне) обстеження та лікування.

В останньому номері найавторитетнішого світового журналу з проблем патології ЩЗ Thyroid за 2015 р. будуть оприлюднені новітні рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (АТА) щодо діагностики та лікування дорослих із вузлами та ДРЩЗ, підготовлені групою американських фахівців із залученням спеціалістів з Канади, Франції та Італії [1]. Рекомендації вже доступні в електронному вигляді, їх розіслано для схвалення цілою низкою національних товариств та асоціацій (в тому числі Українською асоціацією ендокринних хірургів), а тому є змога завчасно ознайомити з ними українську аудиторію зацікавлених лікарів та пацієнтів.

Після виходу в світ оновлених (2009) рекомендацій АТА стосовно лікування тиреоїдних вузлів та ДРЩЗ минуло 6 років, за які відбулися суттєві зміни як у розумінні патогенезу цих захворювань, так і міцної доказової бази щодо ефективності окремих видів діагностичних та лікувальних заходів [2]. Продовжує швидко зростати захворюваність на ДРЩЗ – від 37200 нових випадків у США на момент виходу попередніх рекомендацій у 2009 р. до 63 тис. випадків у 2014 р., що становить 14,5 на 100 тис. населення. Проте це зростання викликано переважно маленькими папілярними формами раку менше 1 см у діаметрі, які виявлялися в 1989 р. у 25% випадків, а в 2009 р. – у 39%.

Оскільки ЩЗ розташована поверхнево, вона є добре доступною для візуалізації за допомогою ультразвукового дослідження. Сучасна апаратура дає змогу розпізнавати вузли розміром всього 1-2 мм та проводити їх біопсію для виключення раку. Та постає інше запитання: чи взагалі слід це робити?

Виявилось, що агресивна діагностична тактика, спрямована на виявлення вузлів у ЩЗ за допомогою скринінгового ультразвукового сканування щитоподібної залози, призводить до виявлення величезного числа вогнищевих утворень, більшість з яких не несуть жодної загрози для життя та здоров'я пацієнта. Зокрема, при автопсійному дослідженні у 10-30% хворих, що померли від будь-яких причин, знаходять прихований ДРЩЗ, але клінічно значущий рак розвивається не більш ніж в одному випадку з 1 тис. мікрокарцином. У цілому ризик для життя існує не більш ніж у 10% пацієнтів з встановленим діагнозом раку ЩЗ. Але не маючи змоги спрогнозувати поведінку пухлини в майбутньому, лікарі піддають більшість таких пацієнтів радикальному та досить травматичному хірургічному лікуванню – тиреоїдектомії. Більш того, трапляються випадки, коли тиреоїдектомію виконують помилково за відсутності малігнізації вузла, про що стає відомо лише під час заключного гістологічного дослідження операційного матеріалу. Склалася парадоксальна ситуація, коли велику кількість пацієнтів ми піддаємо більшому ризику ускладнень лікування, аніж сама хвороба. Отже, говорячи про вогнищеву патологію ЩЗ, можна з упевненістю стверджувати, що розвиток візуалізуючих діагностичних технологій значно випереджає потребу в цьому. Крім шкоди для пацієнта агресивна діагностична та лікувальна тактика вогнищевих утворень ЩЗ призводить до значного зростання видатків для систем охорони здоров'я. Прогнозується, що до 2019 р. щорічні витрати на спостереження та лікування раку щитовидної залози в США зростуть з нинішніх 3,5 до 20 млрд доларів. Це дуже великі кошти навіть для США, не кажучи про Україну, враховуючи, що смертність від ДРЩЗ становить лише 3-5 випадків на 1 млн населення та не зростає за останні десятиріччя.

Беручи до уваги низьку вірогідність швидкого прогресування раку ЩЗ, японські вчені ще в 2010 р. переглянули традиційні підходи до лікування цієї патології. Поштовхом до впровадження таких змін у тактиці лікування стали результати тривалих спостережень (понад 10 років) у групі з більш ніж 1200 хворих на ДРЩЗ, які показали, що лише 5-6% пацієнтів за такий значний період часу демонструють ознаки прогресії раку ЩЗ і потребують хірургічного лікування. При цьому частота рецидивів після операції серед пацієнтів, яким виконали хірургічне лікування через 3-5 років після встановлення діагнозу раку ЩЗ, виявилася незначною. Таким чином, при застосуванні очікуваної тактики у 94% випадків оперативне втручання не потрібне, а в разі необхідності його проведення прогноз виживаності пацієнтів майже не погіршувався. В результаті в Японії були затверджені національні клінічні рекомендації, що передбачають можливість спостереження за пацієнтами з високодиференційованими мікрокарциномами, що не мають ознак агресивного росту і метастазів у лімфовузлах ший. Наразі це стосується хворих віком понад 60 років з розмірами пухлини до 1 см. Більш агресивний перебіг ДРЩЗ у дітей та більш ризики застосування радіоактивного йоду з огляду на можливість розвитку інших злоякісних пухлин у майбутньому стали основними викликами для прийняття окремих рекомендацій АТА для дітей, що вже опубліковані в 2015 р. [3].

Отже, на сьогодні візуалізація вузлів ЩЗ та лімфатичних вузлів ший не є проблемою. Більш актуальне завдання – диференціювати безпечні для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень ЩЗ: «панель найбільш частих мутацій, що призводять до раку щитоподібної залози» (Mutational analysis panel) і «класифікатор експресії генів» (Gene expression classifier). Перший включає в себе комплекс реагентів для виявлення в пункційному матеріалі вузла ЩЗ семи найпоширеніших онкогенних мутацій: KRAS, BRAF, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 та PAX8/PPARγ, що випускається серійно у вигляді комерційних наборів AFIRMA. Другий передбачає визначення експресії 167 найбільш відповідальних за тиреоїдний канцерогенез генів з розрахунком специфічного генетичного профілю шляхом застосування також стандартизованого набору. Якщо мають місце дві та більше мутацій, ризик агресивного раку вважається високим, що вимагає застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найбільш частих мутацій на практиці дозволяє вдвічі зменшити кількість невинуватих оперативних втручань на ЩЗ. При поєднанні обох методів точність діагностики зростає. Через високу вартість ці дослідження поки що є малодоступними, але, безсумнівно, за ними – майбутнє. На сьогодні їх починають активно впроваджувати в країнах із розвинутою страховою медициною (США, країни Європи). Більш того, за останній рік з'явилися повідомлення про підвищення точності (насамперед специфічності) генетичних методів діагностики раку за рахунок розширення панелі мутацій з 7 до 15 – новий набір реагентів дозволяє з точністю 92% встановлювати діагноз раку серед тиреоїдних вузлів шляхом пункційної біопсії з подальшою молекулярною діагностикою.

Вирішити цю проблему дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу. Нещодавно на ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень ЩЗ: «панель найбільш частих мутацій, що призводять до раку щитоподібної залози» (Mutational analysis panel) і «класифікатор експресії генів» (Gene expression classifier). Перший включає в себе комплекс реагентів для виявлення в пункційному матеріалі вузла ЩЗ семи найпоширеніших онкогенних мутацій: KRAS, BRAF, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 та PAX8/PPARγ, що випускається серійно у вигляді комерційних наборів AFIRMA. Другий передбачає визначення експресії 167 найбільш відповідальних за тиреоїдний канцерогенез генів з розрахунком специфічного генетичного профілю шляхом застосування також стандартизованого набору. Якщо мають місце дві та більше мутацій, ризик агресивного раку вважається високим, що вимагає застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найбільш частих мутацій на практиці дозволяє вдвічі зменшити кількість невинуватих оперативних втручань на ЩЗ. При поєднанні обох методів точність діагностики зростає. Через високу вартість ці дослідження поки що є малодоступними, але, безсумнівно, за ними – майбутнє. На сьогодні їх починають активно впроваджувати в країнах із розвинутою страховою медициною (США, країни Європи). Більш того, за останній рік з'явилися повідомлення про підвищення точності (насамперед специфічності) генетичних методів діагностики раку за рахунок розширення панелі мутацій з 7 до 15 – новий набір реагентів дозволяє з точністю 92% встановлювати діагноз раку серед тиреоїдних вузлів шляхом пункційної біопсії з подальшою молекулярною діагностикою.

Щодо лікувального етапу в контролі над ДРЩЗ, то триває дискусія навколо необхідності виконання в усіх випадках папілярного та фолікулярного раку ЩЗ тотальної тиреоїдектомії, центральної дисекції ший, а також визначення показань до латеральної дисекції лімфатичних колекторів ший.



С.М. Черенько

Причиною для суперечок є не стільки переваги від агресивного хірургічного лікування, скільки ризик специфічних хірургічних ускладнень, насамперед ушкоджень гортанних нервів та прищитоподібних залоз. Раціоналізм такого диспуту підтверджується відомостями, що велика частка операцій з приводу ДРЩЗ виконується малодосвідченими хірургами (кількість таких щорічних операцій не перевищує 5-10 випадків), навіть у США та Канаді. Накопичено чимало доказів побічної дії радіоактивного йоду, не тільки у вигляді ушкодження слинних залоз, а й зростання частоти інших онкологічних захворювань (лейкози, рак сечового міхура, легень, молочних і слинних залоз) протягом життя пацієнта. Не припиняються пошуки ефективних таргетних препаратів (переважно мультікіназних інгібіторів), націлених на обрив молекулярних шляхів прогресії ракової пухлини.

Всі ці дані стимулювали визначення найважливіших клінічних питань, на які авторитетні фахівці міжнародної робочої групи, спираючись на світовий досвід та об'єктивні факти доказової медицини, спробували дати відповідь у новітніх рекомендаціях АТА. Вони мають стати основним настановним документом для ендокринологів, хірургів, сімейних лікарів, який прийде на зміну відомим об'єднаним рекомендаціям Американської асоціації клінічних ендокринологів і ендокринних хірургів, Європейської тиреоїдної асоціації та Італійської асоціації клінічних ендокринологів, що були оприлюднені у 2010 р. [4].

Загалом нові настанови АТА містять 101 рекомендацію і розподілені на три підрозділи (А – стосовно тиреоїдних вузлів, рекомендації 1-31; В – щодо початкового лікування ДРЩЗ, рекомендації 32-61; С – стосовно оптимальних режимів тривалого моніторингу та лікування персистенції або рецидивів раку, рекомендації 62-101). Окремий підрозділ D спрямований на визначення основних напрямів досліджень у майбутньому.

Не ставлячи за мету повністю висвітлити всі аспекти нових рекомендацій АТА (матеріал викладено на 411 стор.), хотілося б ознайомити лікарів і пацієнтів з найважливішими моментами цього документа.

Виникає певний конфлікт між існуючими рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА-2006 [5]), за якими вже звикли працювати вітчизняні фахівці, та новими рекомендаціями АТА-2015. Останні є набагато ліберальнішими за низькою визначень:

- 1) показання до пункційної біопсії (за ЕТА-2006, будь-який вузол більше 1 см, або менший – у групах ризику);
- 2) показання до хірургічного втручання за ознак цитологічної підозри на рак або атипії тиреоїдного епітелію (за АТА-2015 припускається можливість спостереження без операції навіть при доведеному неагресивному ДРЩЗ, не кажучи вже про 3-4 класи системи Bethesda-2009);
- 3) показання до виконання тотальної тиреоїдектомії (за ЕТА-2006, для будь-якого раку ЩЗ, а за АТА-2015 – можливість лобектомії зберігається для неагресивного тиреоїдного раку T2N0M0);
- 4) показання до центральної та латеральної дисекції лімфатичних колекторів ший (за АТА-2015, тільки при доведених цитологічно або гістологічно метастазах, мікрометастази центральної групи не вважаються загрозливими для життя);
- 5) показання до застосування лікувальної дії радіоактивного йоду-131 (за ЕТА-2006, його можна було уникнути тільки в групі дуже низького ризику – солітарна інтратиреоїдна мікрокарцинома без метастазів у пацієнтів старше 18 років, а за АТА-2015 – навіть при інтратиреоїдній пухлині менше 4 см або мікрометастазах папілярного раку ЩЗ у центральну групу лімфатичних вузлів можна утриматись від призначення радіоїод-абляції);
- 6) показання до супресивної терапії та цільові рівні тиреоїдного гормону при застосуванні супресивної терапії препаратами тироксину у хворих різних категорій ризику (АТА-2015 наголошують на ретельному вивченні серцево-судинних ризиків при лікуванні тироксином);
- 7) критерії післяопераційної оцінки стану хвороби пролікованих пацієнтів із ДРЩЗ (ЕТА-2006 рекомендували досягнення нульового базального та стимульованого тиреоглобуліну сироватки для визнання пацієнта здоровим, а АТА-2015 вважають доцільним оцінювати критерії одужання відповідно до вищого статусу (категорія ризику: низька, проміжна, висока)

та відповіді на лікування (відмінна, проміжна, біохімічно неповна, структурно неповна), а потім робити висновки щодо подальшого моніторингу та необхідного лікування; самі показники цільового рівня тиреоглобуліну суттєво пом'якшені);

8) запроваджується принципово нове поняття: динамічна стратифікація (переоцінка) ризику рецидивів відповідно до первинного статусу та відповіді на лікування. Це регламентує прискіпливість подальших діагностично-лікувальних заходів та визначає актуальний ризик рецидиву та смерті;

9) чітко окреслюється перелік адекватних заходів у випадку рецидиву або персистенції захворювання, визначаються показання до повторних операцій чи малоінвазивних маніпуляцій, а також застосування нових таргетних хімотерапевтичних препаратів.

Думка автора цього огляду не завжди збігається з викладеним матеріалом, але потрібно зважати на зміст та раціональність цих рекомендацій з позицій соціальної користі та в масштабі країни, а не з погляду окремого спеціалізованого медичного закладу. Подальше вивчення цих рекомендацій, графічного матеріалу, на який є посилання в тексті (таблиці та рисунки), а також пояснень до них буде можливим через інтернет або друкований варіант. Сподіваюся, що кожен лікар уважатиме найвищою метою не зашкодити пацієнту з вузловим утворенням у ШЗ, вчасно діагностувати або запідозрити агресивний перебіг захворювання, виявити рак серед вузлів та обрати адекватне його лікування, зваживши користь і потенційні ризики для здоров'я та життя, погіршення соціального статусу та навіть збанкрутування (про що попереджають американські автори). Тільки за умови балансу цих критеріїв можна обрати правильний шлях до лікування цієї надзвичайно поширеної хвороби людини.

[A] Тактика ведення пацієнтів з вузлами ШЗ

Рекомендація 1. Скринінг раку за сімейного анамнезу ДРЩЗ може дозволити виявити захворювання на ранньому етапі, але неможливо визначити, чи дозволить рутинна сонографія покращити прогноз.

Рекомендація 2. Першим лабораторним кроком у дослідженні пацієнтів із вузлами в ШЗ має бути визначення рівня ТТГ у крові. За субнормального рівня – радіоізотопна скінтиграфія (бажано I-123) повинна застосовуватися як початкове обстеження, а в разі нормального або підвищеного – не повинна.

Рекомендація 4. Робоча група не може ані порадити, ані заперечити рутинне визначення кальцитоніну сироватки в пацієнтів з тиреоїдними вузлами (немає рекомендацій, недостатня доказова база).

Рекомендація 5. Вогнищеве накопичення ізотопу за використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з флуордезоксиглюкозою (F-18) у хворих із сонографічно визначеними вузлами в ШЗ вказує на високу імовірність раку та потребує тонкогіркової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). Дифузне накопичення ізотопу за клінічних ознак хронічного тиреоїдиту не потребує подальшого візуалізаційного обстеження.

Рекомендація 6. Сонографія ШЗ та лімфатичних вузлів шийі є обов'язковим дослідженням усіх пацієнтів з підозрою на вузли в ШЗ.

Рекомендація 7. ТАПБ є процедурою вибору за наявних вузлів у ШЗ, коли це клінічно обгрунтовано.

Рекомендація 8. Діагностична ТАПБ рекомендується (детальні показання викладені в таблиці 6 та рисунку 2 цих рекомендацій): а) для вузлів >1 см з високим ступенем сонографічної підозри на рак; б) для вузлів >1 см з проміжним ступенем сонографічної підозри на рак; с) для вузлів >1,5 см з низьким ступенем сонографічної підозри на рак.

Діагностична ТАПБ може бути показаною: д) для вузлів >2 см з дуже низьким ступенем сонографічної підозри на рак (наприклад, губчастої структури); спостереження без ТАПБ може бути виправданою опцією.

Діагностична ТАПБ не показана: е) для тих вузлів, що не відповідають зазначеним вище критеріям; ф) для суто кістозних вузлів.

Рекомендація 9. Цитологічний висновок після ТАПБ має відповідати класифікації Bethesda System (2009) (табл. 7).

Рекомендація 10: а) неінформативні результати ТАПБ потребують повторної біопсії під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) та з оцінкою препаратів на місці; б) повторні неінформативні висновки цитологічного дослідження за наявності підозрілих сонографічних зразків вузлів ШЗ потребують ретельного спостереження або хірургічного видалення; с) також хірургічний варіант лікування слід розглядати при повторних неінформативних цитологічних висновках, коли існують клінічні фактори ризику або ріст вузлів більше 20% у двох вимірах.

Рекомендація 12. У випадку цитологічного підтвердження раку ШЗ рекомендується хірургічне лікування.

Активне спостереження може розглядатись як альтернатива для негайної операції, якщо: а) пацієнт має пухлину дуже низького ризику (наприклад, папілярну мікрокарциному без інвазії та метастазів, а також за відсутності морфологічних чи генетичних ознак агресивності захворювання; б) пацієнт належить до групи високого хірургічного ризику через супутні захворювання; с) пацієнт має відносно коротку очікувану

тривалість життя (через тяжкі хвороби або дуже похилий вік); д) пацієнт має більш нагальні медичні проблеми терапевтичного або хірургічного профілю.

Рекомендація 13. Якщо пацієнтові планують проводити молекулярно-генетичні дослідження пухлин ШЗ, його слід попередити про певні обмеження та невизначеності методики.

Рекомендація 14. Генетичні дослідження мають виконуватись лише в сертифікованих відповідним чином лабораторіях.

Рекомендація 15. Для пацієнтів з цитологічним результатом, що відповідає Bethesda 3 (AUS/FLUS), після вивчення всіх клінічних та сонографічних даних має бути прийнято рішення щодо повторної ТАПБ, молекулярно-генетичного тестування з метою обрання тактики спостереження або діагностичної операції. Таке рішення обговорюється з пацієнтом з урахуванням його особистої думки.

Рекомендація 16. Для вузлів ШЗ із цитологічним висновком категорії Bethesda 4 (FN/SFN) типовим та випробуваним тактичним рішенням є діагностична хірургічна операція, однак застосування молекулярно-генетичного тестування також доцільне для вибору належного лікування. Якщо останнє є неможливим або його результат залишається невизначеним, хірургічна операція може бути запропонована.

Рекомендація 17. Для тиреоїдних вузлів 5 категорії (підозра на рак) слід застосовувати хірургічний підхід, як і у випадку раку ШЗ, залежно від клініко-сонографічних критеріїв, переваг хворого та результатів молекулярного тестування на мутації. Панель мутацій також може бути застосована, якщо це впливає на обсяг хірургічного лікування.

Рекомендація 19. Коли хірургічне лікування обирається для пацієнтів з невизначеними за цитологічними даними вузлами, гемітиреоїдектомія має бути початковим обсягом операції, якщо вузол є поодиноким.

Рекомендація 20. Перевагу тотальній тиреоїдектомії слід віддавати у випадках підвищеного ризику злоякісності за наявності вузлів невизначеного діагнозу з певною підозрою на рак, коли присутні сонографічні риси раку, розміри більше 4 см, або у пацієнтів із сімейним анамнезом тиреоїдного раку, опроміненням у минулому, коли фінальний діагноз ДРЩЗ буде вимагати виконання остаточної тиреоїдектомії. Також тотальну тиреоїдектомію доцільно застосовувати у хворих з двобічними вузлами ШЗ, супутніми тяжкими захворюваннями або якщо вони самі наповняють на повному видаленні ШЗ.

Рекомендація 21: а) пацієнти з множинними вузлами ШЗ >1 см мають досліджуватись так само, як і пацієнти з поодиноким вузлом >1 см; б) у виборі вузлів для ТАПБ слід керуватись сонографічними ознаками, а не розмірами; с) якщо жоден з вузлів не має ознак злоякісності, ТАПБ слід виконати для домінуючих вузлів більше 2 см та надалі керуватись сонографічним спостереженням.

Рекомендація 22. За супресованого рівня ТТГ тиреоїдна автономія може існувати, і після скінтиграфії ШЗ слід виконувати ТАПБ для «холодних» вузлів та тих, що мають підозрілі сонографічні риси.

Рекомендація 24. Тиреоїдні вузли, що не відповідали показанням для ТАПБ при первинному огляді, потребують динамічного спостереження з періодичністю 6-24 місяці залежно від сонографічних критеріїв ризику злоякісності.

Рекомендація 25. Супресивна терапія тироксином для доброякісних вузлів ШЗ загалом не рекомендується через переважання потенційної шкоди для здоров'я над очікуваним ефектом.

Рекомендація 26. Для кожного індивідуума з доброякісними тиреоїдними вузлами потрібно забезпечити належне вживання йоду, а якщо є підозра на неадекватне забезпечення ним, слід рекомендувати щоденне вживання 150 мкг йодиду.

Рекомендація 27. Хірургічне лікування може розглядатись у пацієнтів з доброякісними вузлами ШЗ, що викликають компресійні симптоми, розміром >4 см або з огляду на клінічні застереження. Повільно зростаючі доброякісні вузли загалом можуть перебувати під спостереженням і не вимагати операції.

Рекомендація 28. Кістозні вузли, що відновлюються після пункції, мають розглядатись як показання до хірургічного лікування або склерозування етанолом, якщо викликають компресійні симптоми або становлять косметичні вади. Асимптомні можуть спостерігатись консервативно.

Рекомендація 30. ТАПБ тиреоїдних вузлів за відповідними показаннями слід проводити у вагітних, що мають еутиреоїдний стан.

У випадку пригніченого ТТГ, що триває після 16 тижнів гестації, ТАПБ варто відкласти на період після пологів та припинення лактації.

Рекомендація 31: а) якщо папілярний рак ШЗ діагностується під час вагітності та не має ознак інвазії, ураження лімфатичних вузлів і тенденції до зростання, лікування може бути відкладено і проведено після пологів; в іншому разі операція має бути виконана до 24-26 тижнів вагітності; якщо рак виявлено в другій половині вагітності та він є стабільним за сонографією, його лікування може бути відтерміновано до післяпологового періоду; б) у вагітних з діагностованим або запідозреним папілярним раком ШЗ терапія тиреоїдними гормонами слід контролювати за цільовим рівнем ТТГ 0,1-1,0 мОд/л, якщо вона взагалі потрібна.

[B] Диференційований рак ШЗ: рекомендації щодо початкового лікування

Головною метою початкового лікування ДРЩЗ вважаються покращення загального та хворобоспецифічного виживання, зменшення ризику персистенції та рецидивів захворювання і пов'язаної з цим шкоди для здоров'я, забезпечення точного студіювання хвороби та визначення групи ризику з одночасною мінімізацією ризиків самого лікування та застосування зайвих лікувальних процедур.

Рекомендація 32: а) передопераційне УЗД шийних лімфатичних вузлів (особливо латеральних колекторів шийі) обов'язкове для всіх пацієнтів, що йдуть на операцію з приводу раку чи підозри на рак ШЗ; б) ТАПБ під контролем УЗД лімфатичних вузлів шийі більше 8-10 мм слід робити всім пацієнтам для визначення тактики лікування; с) доцільно додатково визначати рівень тиреоглобуліну (ТГ) біохімічним методом у змивах голки після пункції лімфатичних вузлів для додаткової оцінки їх можливого метастатичного ураження.

Рекомендація 33. Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія (КТ, МРТ) рекомендується для передопераційної оцінки лімфатичних вузлів за підозри на агресивний варіант раку чи при збільшених лімфатичних вузлах.

Рекомендація 35: а) для всіх пацієнтів з раком ШЗ більше 4 см або клінічними ознаками інвазії, наявними метастазами в лімфовузли шийі або дистантними метастазами показано виконання тотальної тиреоїдектомії з максимально можливим видаленням осередків пухлини; б) для пацієнтів з ДРЩЗ >1 см та <4 см групи низького ризику без екстратиреоїдної інвазії та клінічно визначених метастазів до лімфатичних вузлів (cN0) достатнім обсягом лікування може стати гемітиреоїдектомія (лобектомія), якщо лікувальна команда не наполягатиме на тотальній тиреоїдектомії задля забезпечення можливості проведення терапії радіоактивним йодом та спостереження за рівнем ТГ; с) для пацієнтів із ДРЩЗ <1 см без інвазії та метастазів або ураження контрлатеральної частки достатнім обсягом операції є лобектомія, якщо відсутні інші показання до тиреоїдектомії, а також не було опромінення голови та шийі у минулому, сімейного анамнезу раку ШЗ і немає клінічно визначених шийних метастазів.

Рекомендація 36: а) лікувальна центральна дисекція лімфовузлів шийі (VI компартмент) має виконуватись додатково до тиреоїдектомії у разі наявних клінічно визначених метастазів центральної групи лімфатичних вузлів; б) профілактична центральна дисекція шийі має виконуватись навіть за відсутності визначених метастазів у VI лімфатичному колекторі у разі інвазивного росту, великих пухлин (Т3-Т4), наявних латеральних шийних метастазів або необхідності визначити подальші лікувальні кроки; с) тиреоїдектомія без профілактичної центральної дисекції може бути достатнім обсягом операції у випадку неінвазивних невеликих інтра-тиреоїдних папілярних пухлин без клінічно визначених метастазів та в більшості випадків фолікулярного РЩЗ.

Рекомендація 37. Лікувальна терапевтична латеральна дисекція шийі має виконуватись за доведених біопсією метастазів у II-V колекторах шийі.

Рекомендація 38. Остаточна (завершальна) тиреоїдектомія після операції в обсязі лобектомії має проводитись для тих пацієнтів, кому тотальна тиреоїдектомія мала бути призначена за відомого діагнозу перед операцією. Лобектомія може бути достатньою для пацієнтів низького ризику.

Абляція радіоактивним йодом для досягнення ефекту остаточної тиреоїдектомії після лобектомії не проводиться.

Рекомендація 39. Перед операцією пацієнт має бути поінформований з приводу специфічних хірургічних та анестезіологічних ризиків, включаючи ушкодження гортанних нервів та прищитоподібних залоз.

Рекомендація 40. Всі пацієнти мають пройти оцінку голосової функції перед операцією.

Рекомендація 41. Ларингоскопія має бути проведена всім пацієнтам з порушенням голосової функції, операціями на шийі чи верхній частині грудної клітки, розташуванням ракової пухлини в задній частині ШЗ із можливою інвазією або наявними метастазами центрального компартменту.

Рекомендація 42: а) візуальна ідентифікація поворотного гортанного нерва упродовж тиреоїдектомії та дисекції має проводитись в усіх випадках; необхідні кроки для запобігання ушкодженню зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва також повинні бути здійснені при дисекції верхніх полюсів ШЗ; б) інтраопераційна електростимуляція з або без нейромоніторингу може бути застосована для полегшення ідентифікації нервів та підтвердження їх функціонування.

Рекомендація 43. Прищитоподібні залози мають бути ідентифіковані та збережені разом з їх кровопостачанням упродовж операції.

Рекомендація 44. Пацієнти повинні пройти оцінку свого голосу після операції. Формальне обстеження гортані слід проводити у випадку порушення голосу.

Рекомендація 46: а) додатково до основних критеріїв пухлини, як вимагає класифікація AJCC/UICC, для кращого стадіювання ДРЩЗ та визначення прогнозу пухлини необхідні такі показники, як межі резекції пухлини, наявність судинної

Продовження на стор. 38.

Зміни у підходах до лікування вузлів та раку щитоподібної залози

Огляд рекомендацій американської тиреоїдної асоціації (2015) щодо ведення дорослих пацієнтів з тиреоїдними вузлами та диференційованим раком щитоподібної залози

Продовження. Початок на стор. 36.

інвазії та кількість уражених судин, кількість досліджених лімфатичних вузлів та метастазів у них, розмір метастатичних вузлів, найбільшого метастазу, наявність позавузлової інвазії метастазу; б) повинні відмічатися окремі гістопатологічні варіанти ДРЩЗ, які вказують на гірший прогноз захворювання (висококлетинний, колоноподібний, цвяхоподібний або мікропапілярний варіанти папілярного РЩЗ, широкоінвазивний фолікулярний РЩЗ, низькодиференційований рак ЩЗ) або на кращий прогноз (інкапсульований фолікулярний варіант папілярного РЩЗ без інвазії, мінімально-інвазивний фолікулярний РЩЗ; с) також слід вказувати на варіанти, що притаманні сімейним синдромам (крібрiformно-морулярний варіант папілярного РЩЗ асоціюється із сімейним аденоматозним поліпозом та гамартонним пухлинним синдромом).

Рекомендація 47. Стадіювання пухлини за класифікацією AJCC/UICC рекомендується для всіх хворих на ДРЩЗ через ефективну оцінку ризику смерті та врахування в усіх канцер-реєстрах.

Рекомендація 48: а) початкова стратифікація на групи ризику, рекомендована АТА (2009), з огляду на її користь у передбаченні рецидивів та персистенції, має й надалі використовуватись для оцінки ДРЩЗ; б) детальніший розподіл на групи ризику з використанням додаткових критеріїв може застосовуватись для найбільш точного розподілу пацієнтів за схемою, наведеною у Модифікованій системі початкової оцінки ризику рецидивів, викладеній на рисунку 4; водночас поки неможливо оцінити клінічні переваги від такої стратифікації; с) хоча поки не рекомендується рутинне застосування оцінки мутаційного стану BRAF, TERT тощо, ці дослідження мають потенціал для більш точного визначення ризику хвороби разом з іншими клініко-патологічними критеріями.

Рекомендація 49. Початковий розподіл на групи ризику рецидивів має підлягати перегляду впродовж тривалого спостереження, оскільки ризик рецидиву та смерті змінюється залежно від перебігу захворювання та його відповіді на лікування.

Варіанти відповіді на терапію, що використовуються для переоцінки ризику:

- відмінна: немає клінічних, біохімічних та структурних доказів існування захворювання;
- біохімічно неповна: ненормальні рівні тиреоглобуліну або зростаючі титри антитіл до тиреоглобуліну за відсутності осередків пухлини при застосуванні візуалізаційних методів дослідження;
- структурно неповна: персистуючі або нові осередки локорегіональних чи віддалених метастазів;
- проміжна: неспецифічні біохімічні або структурні знахідки, що не можуть бути чітко класифіковані як злоякісні чи доброякісні. Включає також стабільні або такі, що зменшуються, рівні антитіл до тиреоглобуліну без структурних доказів захворювання.

Рекомендація 50: а) післяопераційна оцінка стану захворювання (присутність чи відсутність персистенції хвороби) має розглядатись для визначення необхідності додаткового лікування (радіоактивний йод, операція тощо); б) післяопераційний рівень сироваткового тиреоглобуліну (базального чи стимульованого) допомагає визначити персистенцію хвороби або тиреоїдного залишку та передбачити рецидив у майбутньому; ТГ досягає свого найменшого рівня в більшості пацієнтів через 3-4 тижні після операції; с) оптимальний граничний рівень ТГ та стану його визначення (базальний чи стимульований ТГ) для оцінки необхідності застосування радіоактивного йоду наразі невідомий; д) післяопераційне діагностичне сканування з радіоактивним йодом може бути корисним лише у випадку невизначеності попереднього обсягу операції і стану захворювання з використанням хірургічних протоколів та сонографії.

Початкова мета застосування радіоактивного йоду після тотальної тиреоїдектомії може полягати в:

- 1) радіойод-абляції (РІА) тиреоїдного залишку (для полегшення діагностики рецидиву та початкового стадіювання шляхом визначення ТГ або сканування всього тіла);
- 2) радіойод-ад'ювантній терапії (спрямована на покращення виживання шляхом потенційного руйнування можливих метастазів, особливо у пацієнтів підвищеного ризику);
- 3) радіойод-терапії, або РІТ (спрямована на покращення хворобоспецифічного та вільного від хвороби виживання шляхом руйнування персистуючих осередків раку в пацієнтів найвищого ризику).

Рекомендація 51 (детально – див. табл. 14): а) РІА загалом не рекомендована після тиреоїдектомії у пацієнтів з АТА низьким ризиком рецидивів; специфічні індивідуальні особливості захворювання та преференції пацієнта можуть впливати на рішення про призначення радіоактивного йоду;

б) РІА загалом не рекомендується після операції з приводу папілярної однофокусної чи с) багатофокусної мікрокарциноми, якщо немає інших застережень; д) РІТ слід призначати після операції у пацієнтів з АТА проміжним ризиком; е) РІТ рутинно слід застосовувати після тиреоїдектомії у пацієнтів з АТА високим ризиком рецидивів/персистенції.

Рекомендація 53: а) коли схема відміни тироксину застосовується для підготовки до РІТ, тироксин слід відмінити за 3-4 тижні. Трийодтиронін може замінити тироксин на перших тижнях його відміни, а його прийом має бути припинено за 2 тижні до призначення радіоактивного йоду; тиреотропін має бути попередньо визначено для оцінки ступеня його підвищення; б) цільове значення ТТГ має бути більше 30 мОд/л, але оптимальний рівень, що впливає на кінцевий результат лікування, невідомий.

Рекомендація 55: а) для пацієнтів низького ризику та частини пацієнтів проміжного ризику низька доза (30 мСі) має переваги перед високими; б) для пацієнтів проміжного ризику з обсягом операції менше тотальної тиреоїдектомії, великими тиреоїдними залишками або підозрою на присутність метастазів показано застосування більших дозувань радіоактивного йоду.

Рекомендація 56. Дозу радіоактивного йоду слід збільшувати до 150 мСі, якщо є підозра на мікроскопічну резидуальну тканину пухлини (за відсутності дискантних метастазів). Невідомо, чи покращує результати лікування подальше збільшення дози понад 150 мСі.

Рекомендація 57. Низькокалорійна дієта має застосовуватись протягом 1-2 тижнів перед призначенням радіоактивного йоду.

Рекомендація 58. Сканування всього тіла слід робити після призначення РІА або РІТ.

Рекомендація 59: а) для групи високого ризику рекомендується дотримуватись цільового початкового рівня ТТГ нижче 0,1 мОд/л протягом супресивної терапії тироксином; б) для пацієнтів проміжного ризику початковий цільовий рівень ТТГ має становити 0,1-0,5 м д/л; с) для пацієнтів низького ризику, хто отримав РІА після тиреоїдектомії та має рівень ТГ менше межі визначення, цільовий рівень ТТГ становить 0,5-2,0 мОд/л, так само як і для пацієнтів, які не піддавалися РІА і також мають невизначений рівень ТГ; д) для пацієнтів низького ризику, хто отримав РІА після тиреоїдектомії та має низький рівень ТГ, цільовий рівень ТТГ становить 0,1-0,5 мОд/л з мониторингом можливого рецидиву, так само як і для пацієнтів, які не піддавалися РІА і також мають низький рівень ТГ; е) для пацієнтів низького ризику, які оперовані в обсязі лобектомії, рівень ТТГ має утримуватись близько нижньої межі (0,5-2,0 мОд/л); у частини з них можлива відміна тироксину, якщо ТТГ відповідає цим значенням.

[C] Довготривалий контроль та рекомендації щодо лікування поширеного раку ЩЗ

Рекомендація 62: а) тиреоглобулін крові має визначатись тільки у відповідним чином сертифікованих лабораторіях (CRM457 стандарт у США); антитіла до ТГ мають визначатись щоразу, коли рівень ТГ досліджується у пацієнтів з ДРЩЗ; в ідеалі, ТГ та антитіла до ТГ мають визначатись в тій самій лабораторії та тим самим методом для кожного пацієнта; б) протягом початкового спостереження сироватковий ТГ та антитіла до ТГ на тлі вживання тироксину мають визначатись кожні 6-12 місяців, а у пацієнтів високого ризику – частіше; с) для пацієнтів низького ризику з відмінним прогнозом періодичність контролю ТГ може збільшуватись до 24 місяців.

Рекомендація 63: а) для пацієнтів низького та проміжного ризику, які пройшли абляцію радіоактивним йодом та мають негативні результати сонографії, сироватковий ТГ має визначатись шляхом застосування суперчутливих методик (<0,2/мл) або після стимуляції підвищенням рівнем ТТГ для верифікації відсутності хвороби (відмінна відповідь); б) повторний стимульований ТГ не рекомендується для пацієнтів низького та проміжного ризику з відмінною відповіддю на лікування; с) для пацієнтів з невизначеною, біохімічно неповною або структурно неповною відповіддю повторне визначення стимульованого ТГ рекомендується для подальшої оцінки відповіді на лікування.

Рекомендація 65. Підозрілі за даними УЗД (кожні 6-12 міс) лімфатичні вузли ший мають піддаватися біопсії залежно від клінічних даних та рівня ТГ.

Для пацієнтів низького ризику після абляції радіоактивним йодом, з відсутніми свідченнями продовження хвороби за даними УЗД та вимірюванням ТГ (суперчутливим методом на тлі прийому тироксину або за стимуляції підвищенням ТТГ) достатні клінічне спостереження та періодичне вимірювання ТГ на тлі прийому тироксину.

Рекомендація 66. Пацієнти низького та проміжного ризику з відмінною відповіддю на лікування не потребують контрольного діагностичного сканування всього тіла з використанням радіоактивного йоду.

Рекомендація 68. ПЕТ з флуордезоксиглюкозою – F-18 має пропонуватись пацієнтам з негативними результатами сканування та підвищеним рівнем (загалом більше 10 нг/мл) ТГ крові, а також хворим з низькодиференційованою карциномою ЩЗ або з високим ризиком та поганою відповіддю на лікування.

Рекомендація 71. Повторні операційні втручання з центральної або латеральної дисекції у пацієнтів, що вже були оперовані в цих ділянках ший, мають виконуватись за доведених метастазів розміром більше 8 мм для центрального компартменту та більше 10 мм для латеральних колекторів ший.

Рекомендація 72. Хірургічне втручання з приводу інвазії пухлиною ЩЗ дихально-травних шляхів має застосовуватись, якщо технічне виконання операції є можливим, і доповнюватись радіоізотопним та променевим лікуванням.

Рекомендація 77. Мікрометастази в легені мають лікуватись повторними курсами РІТ із використанням емпіричних доз (100-200 мСі, або 100-150 мСі для пацієнтів старше 70 років).

Рекомендація 81-82. Емпіричне призначення лікувальних дозувань РІТ у межах 100-200 мСі може розглядатись у випадку зростання ТГ вище 10 нг/мл або зростання антитіл до ТГ, навіть якщо структурних ознак персистенції хвороби немає. Відсутність накопичення ізотопу за даними сканування після РІТ свідчить на користь йод-рефрактерного захворювання та вказує на недоцільність подальшої РІТ. Якщо спостерігається накопичення ізотопу, подальші сеанси РІТ є обґрунтованими за неможливості хірургічного видалення осередків пухлини. Повинні вивчатись ризики-переваги такого лікування.

Рекомендація 92. Пацієнти з радіойод-рефрактерними пухлинами, які є асимптомними, стабільними або повільно прогресуючими, можуть спостерігатись без спрямованого лікування на тлі супресивної терапії тироксином.

Рекомендація 93. Стереотаксична променева терапія або спрямована термальна терапія можуть бути слушними засобами контролю метастазів без істотних побічних реакцій. Таке лікування має бути випробуване перед призначенням системної хімотерапії.

Рекомендація 95. Неуспішне хірургічне, ізотопне або спрямоване лікування осередків пухлини може слугувати приводом для включення хворих до проспективних клінічних випробувань системної терапії за визначеними вимогами за умов позитивної оцінки вірогідної користі такого лікування.

Рекомендація 96. Кінази інгібітори можуть бути застосовані у пацієнтів із швидко прогресуючим симптомним йод-рефрактерним ДРЩЗ, якщо інші методи не дають ефекту.

Рекомендація 100. Традиційна цитотоксична хімотерапія може бути показаною для метастатичного прогресуючого йод-рефрактерного раку ЩЗ, що не контролюється іншими засобами, включаючи мультикіназні інгібітори.

Рекомендація 101. Терапія бісфосфонатами має розглядатись у пацієнтів з дифузними та симптомними метастазами в кістки після вивчення рівнів кальцію та вітаміну D у крові.

Література

1. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Bryan R. Haugen (Chair), Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky // <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>.
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.L., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid.— 2009.— 19: 1167-1214.
3. Francis G.L., Waguespack S.G., Bauer A.J., Angelos P., Benvenia S., Cerutti J.M., Dinuer C.A., Hamilton J., Hay I.D., Luster M., Parisi M.T., Rachmiel M., Thompson G.B., Yamashita S. 2015 Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid.— 2015.— 25: 716-759.
4. Gharib H., Papini E., Paschke R., Duick D.S., Valcavi R., Hegedus L., Vitti P. 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations // Endocr Pract.— 2010.— 16: 468-475.
5. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium (Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce) // European J Endocrinology.— 2006.— Vol. 154, Issue 6.— P. 787-803.
6. Ларін О.С., Черенько С.М., Кініченко В.Г. Діагностика та лікування вискодиференційованого раку щитоподібної залози / Посібник для лікарів.— Київ.— 2008.— 37 с.



А.М. Тищенко



Р.М. Смачило



Н.С. Черняев



А.Л. Сочнева

А.М. Тищенко, д. мед. н., профессор, заведующий отделением хирургии печени, внепеченочных желчных протоков и поджелудочной железы ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМНУ»; Р.М. Смачило, к. мед. н., доцент кафедры хирургии № 1 ХНМУ; Н.С. Черняев, ассистент кафедры хирургии № 1 ХНМУ; А.Л. Сочнева, врач-ординатор ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМНУ»

Лейомиомы тонкой кишки — скрытое заболевание с опасными осложнениями

Лейомиомы тонкой кишки — доброкачественные опухоли кишечника, которые относятся к редкой хирургической патологии, поскольку составляют, по данным отечественной и зарубежной литературы, от 0,095 до 2,3% всех опухолей пищеварительного тракта (Ю.А. Ратнер, Likely и др.). Первое упоминание о лейомиомах тонкого кишечника встречается у Morgagni (1769) в его знаменитой книге «Места и причины болезней», но вполне достоверно впервые описал такую опухоль Sorlin в 1824 г. С тех пор в литературе периодически появляются сообщения об опухолях тонкой кишки, однако большинство авторов располагают лишь единичными наблюдениями.

патологические новообразования и источники кровотечения выявлены не были.

В клинике пациентка обследована, клинико-лабораторно компенсирована, из особенностей отмечается умеренная анемия с Hb 109 г/л. При компьютерной томографии ОБП в тонкой кишке на уровне надлобковой области определяется объемное образование размерами до 10,5×7 см, вплотную прилежащее к сигмовидной кишке и передней поверхности матки. Проксимальнее просвет кишки незначительно расширен.

После предоперационной подготовки 30.10.15 пациентка оперирована в плановом порядке. В результате лапаротомии и ревизии ОБП выявлена опухоль тонкой кишки размерами 10×7 см, расположенная на расстоянии 3 м от связки Трейтца, без инвазии в соседние органы (фото 1), в связи с чем выполнена резекция подвздошной кишки с опухолью с межкишечным анастомозом «бок в бок» и дренирование брюшной полости.



Фото 1. Лейомиома тонкой кишки

Послеоперационное течение гладкое, на фоне проводимой терапии раны зажили первичным натяжением и пациентка была выписана под наблюдение хирурга в удовлетворительном состоянии 13.11.15. На фото 2 представлен вид удаленного препарата в разрезе (гистологический диагноз — лейомиома).



Фото 2. Удаленная лейомиома тонкой кишки в разрезе

Клинический пример 2. Пациент С., 67 лет, поступил в больницу 14.10.15 в 23:45 в ургентном порядке с клиникой ОЖКК 2-й степени. Жалобы на общую слабость, головокружение, жидкий стул черного цвета. Вышеуказанные симптомы отмечает в течение 4-х ч. Доставлен в клинику машиной скорой помощи. Объективно: пульс 90 ударов в минуту слабого наполнения и напряжения. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 20/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптом Щеткина отрицательный. Per rectum: патологических новообразований нет, на перчатке — следы жидкого кала черного цвета. Обследован, в лабораторных

данных отмечается умеренная анемия с Hb 106 г/л, дефицит циркулирующей крови — 800 мл. ЭКГ — без патологии. При ФЭГДС источник кровотечения выявлен не был, в желудке, двенадцатиперстной кишке (ДПК) крови и гематина нет. Пациенту проводилась консервативная гемостатическая терапия, гемотрансфузии. После стабилизации гемодинамики пациента 15.10.15 в 11:00 выполнена компьютерная томография ОБП с в/в контрастированием, в результате которого в тонкой кишке выявлено мягкотканое образование размерами 6,5×4,5 см, неравномерно накапливающее контрастное вещество. На фоне проводимой терапии 15.10.15 в 14:00 состояние пациента резко ухудшилось: возник рецидив кровотечения, проявившийся меленой, резкой слабостью и артериальной гипотензией 80/50 мм рт. ст. Hb — 76 г/л. Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась интенсивная инфузионная, гемостатическая терапия, гемотрансфузии, однако 16.10.15 в 01:00 вновь возникла манифестация кровотечения, в связи с чем по жизненным показаниям оперирован. После проведения лапаротомии и ревизии патологии со стороны желудка, ДПК, желчного пузыря, поджелудочной железы не выявлено. На расстоянии 50 см от связки Трейтца обнаружена опухоль тощей кишки размерами 7×4×3 см (фото 3).



Фото 3. Лейомиома тонкой кишки

При дальнейшей ревизии обнаружено, что тонкая и толстая кишка заполнены кровью. Произведено иссечение лейомиомы с последующей пластикой кишки 2-рядным швом (фото 4).



Фото 4. Иссечение лейомиомы тонкой кишки

Послеоперационное течение гладкое. На фоне инфузионной, антибактериальной, симптоматической терапии, гемотрансфузий и перевязок раны зажили первичным натяжением, и пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки после операции. Гистологический диагноз — лейомиома.

Клинический пример 3. Пациентка Б., 82 года, поступила в клинику 05.01.16 с жалобами на дискомфортные ощущения в мезогастррии, поносы, чередующиеся с запорами, вздутие живота, общую слабость.

Считает себя больной в течение 1 мес. Обследована, в лабораторных данных — без особенностей. При компьютерной томографии ОБП выявлена опухоль тонкой кишки размерами 4×2,6 см. Оперирована в плановом порядке 08.01.16, при ревизии ОБП обнаружена опухоль тощей кишки, расположенная на расстоянии 2 м от связки Трейтца и на 2/3 стенозирующая просвет кишки. Произведена резекция кишки с опухолью с анастомозом «бок в бок» (фото 5).



Фото 5. Резекция тонкой кишки с лейомиомой

Послеоперационное течение гладкое, раны зажили первичным натяжением, и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства 20.01.16. Гистологический диагноз — лейомиома.

На основании собственных наблюдений и сведений, почерпнутых из литературы, мы сделали следующие выводы.

1. Для клинической картины лейомиом тонкой кишки характерен полиморфизм клинической симптоматики — боли в мезогастррии, неустойчивый стул в виде периодически возникающего поноса, острые или хронические кишечные кровотечения, приводящие к гипохромной анемии, прогрессирующая обтурационная непроходимость.

2. Высокоспецифичным методом диагностики лейомиом тонкой кишки является спиральная компьютерная томография, особенно с применением методики «двойного» контрастирования (прием пероральных водорастворимых контрастных препаратов с одновременным болюсным контрастированием висцеральных сосудов чревной группы).

3. Единственным методом лечения опухолей тонкой кишки остается хирургический — резекция участка кишки с опухолью с наложением тонкокишечного анастомоза либо иссечение лейомиомы с кишечной пластикой.

Литература

- Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Редкие опухоли APUD-системы (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: клиника, диагностика, лечение. — М., 1999. — С. 32.
- Карагуляна С.Р., Данишян К.И., Гржимоловский А.В. Хирургическое лечение больного с комбинированным опухолевым поражением тонкой кишки // Пробл. гематол. — 2002. — № 2. — С. 49-52.
- Куликов В.В., Гржимоловский А.В. Опухоли тонкой кишки // Хирургия. — 2008. — № 5. — С. 65-69.
- Савчук Б.Д., Лосев С.И., Чуприкова М.Н. О новообразованиях тонкой кишки. — Хирургия, 1970; 10: 54-60.
- Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта // Практич. онкол. — 2005. — № 4. — С. 6-14.
- DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann. Surg. 2000; 231: 51-58.
- Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al. Efficacy and safety imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N. Engl. J. Med. 2002; 15: 347: 7: 472-480.
- Modlin M., Shapiro M. Carcinoid tumors and fibrosis: a relation with little explanation // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — № 99. — P. 1-13.

Собственные наблюдения

Клинический пример 1. Пациентка К., 54 года, поступила в клинику 26.10.15 с жалобами на периодические боли в мезогастррии, диарею, периодические кишечные кровотечения, общую слабость. Считает себя больной в течение четырех лет, когда впервые возникло острое желудочно-кишечное кровотечение (ОЖКК). За последний год отмечает учащение эпизодов ОЖКК до шести. Неоднократно обследовалась и лечилась в стационарах г. Харькова и Центральной районной больницы по месту жительства, где производились фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), УЗИ органов брюшной полости (ОБП), ирригография, колоноскопия, однако

Общественные организации в онкологии: стратегии эффективной работы

В преддверии 2016 г. при поддержке Национального института рака состоялся семинар «Оптимизация помощи пациентам онкологического профиля в современных условиях». Инициатором его проведения выступила Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. В качестве слушателей на семинаре присутствовали представители общественных организаций (ОО), медицинские психологи, врачи, волонтеры.

Семинар, в котором приняли участие специально приглашенные эксперты, был проведен при консультативной поддержке тематического номера «Онкология» Издательского дома «Здоровье Украины», поскольку это издание выступает связующим звеном между всеми, кто борется за здоровье и жизнь онкологических пациентов, а также ее качество.



В зарубежных странах общественные и пациентские организации имеют вес и влияние, представляют интересы онкологических больных в национальном масштабе. Известно, что ни одна страна мира не может в полной мере обеспечить дорогостоящее лечение онкологических больных за государственный счет; неизбежно возникающий дефицит ресурсов часто компенсируется благотворительными организациями и фондами. В Украине в условиях кризиса деятельность ОО особенно важна, ведь они способны стать ключевым звеном в поддержке онкологических пациентов. Как отметила, приветствуя участников семинара, **председатель правления Ассоциации помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями Валентина Юричишина**, постоянное обучение является залогом успешной деятельности ОО в современных непростых и быстро изменяющихся условиях.

Именно эту цель — ознакомить представителей ОО, работающих в сфере онкологии, с новыми инструментами работы и прогрессивными западными стратегиями, обсудить пути развития и оптимальной организации работы — преследовал семинар. Его программа была составлена таким образом, чтобы охватить разные области знаний и аспекты деятельности общественных и благотворительных организаций. Рассматривались пути повышения эффективности их взаимодействия с обществом, в том числе работа со средствами массовой информации (СМИ) и социальными сетями, конкретные инструменты формирования имиджа ОО, популяризации их деятельности, принципы проведения информационных кампаний, ресурсы ОО (финансовые и человеческие). В дружественной атмосфере живого общения представители разных организаций («Краб», «Осанна» и других) смогли обменяться практическим опытом, задать вопросы приглашенным экспертам.

Стратегии оптимального взаимодействия ОО и прессы обсуждались при участии **Катерины Котенко, главного редактора издания «Онкология» Издательского дома «Здоровье Украины»**. По мнению автора, такое взаимодействие позволяет вести диалог с обществом и является неотъемлемой частью активности ОО. Основные цели сотрудничества с прессой — привлечение внимания к проблеме онкологических (и других) заболеваний, создание имиджа организации, продвижение ее проектов и акций, привлечение ресурсов для поддержки пациентов и медицинских учреждений.

Создание репутации — важнейшее условие эффективной работы ОО, поскольку лежит в основе доверия к любым ее действиям, включая привлечение финансовых средств. А для этого очень важна регулярность появления информации в СМИ: ведь что не повторяется, то забывается очень быстро.

При подготовке публикации (видеосюжета и т.д.) важно учитывать поставленные цели, а также предполагаемую целевую аудиторию. Эта



задача может быть разделена на две части: что писать и как писать. Форму, стиль подачи и содержание выбирают таким образом, чтобы они четко соответствовали поставленной цели: именно с этим моментом нередко возникают проблемы, когда речь идет об онкологических заболеваниях. Почему? Очень часто приходится видеть, что публикации, призванные информировать людей о раке и стимулировать к профилактическим осмотрам, дают в чем-то противоположный эффект. Онкология наряду с психиатрией относится к стигматизированным общественностью областям медицины, то есть уровень общественного страха, возникающего при одном упоминании слова «рак», неоправданно, непомерно высок. А чрезмерный страх активизирует у каждого человека естественные механизмы психологической защиты, из которых основными (если речь идет об информации) являются вытеснение и отрицание.

Стигматизация может рассматриваться как непосредственный «враг» скрининга и ранней диагностики. Ведь чтобы осознать проблему, обратиться к врачу и пройти обследование, человек должен быть в состоянии выдерживать психологическое напряжение, связанное с этим процессом. В противном случае сработают механизмы психологической защиты и потенциальный пациент онколога, даже наблюдая у себя тревожные симптомы,



будет до последнего избегать обращения к врачу. Вот почему нельзя смешивать два понятия: запугивание и формирование у человека ответственности за свое здоровье, разумной онкологической настороженности.

Транслируемый многими представителями СМИ осознанный или бессознательный страх перед темой онкологических заболеваний, любые гипертрофированные эмоции при столкновении с ней могут привести к отрицательному результату. Обходу механизмов психологической защиты у потенциальной аудитории способствует необычный, жизнеутверждающий ракурс, особая структура и подача (текста, видео и т.д.), выбрать которые тем легче, чем лучше и разностороннее осведомлен о проблеме автор сюжета.

Каким образом должна действовать ОО, чтобы обеспечить себе представленность в СМИ и адекватную подачу информации? По мнению автора, оптимальный вариант — это когда в организации существует отдельный сотрудник, в обязанности которого входит работа с прессой и интернет-ресурсами. В любом случае важно составить базу адресов СМИ, с которыми будет работать организация. Исходя из целей деятельности, важно определить и сформировать список желаемых изданий, учитывая их доброе имя, авторитет, охват аудитории, соответствие теме. Так, оптимальными для размещения двух материалов об одной и той же ОО, посвященных разным аспектам ее деятельности, могут быть два совершенно разных

издания. Важно целенаправленно формировать «живые» контакты с представителями СМИ, обеспечивать их привлечение к подготовке конкретных публикаций, информационной поддержке социальных акций и т.д. Значительные преимущества обеспечивает подготовка пресс-релизов о мероприятиях ОО, их рассылка (лучше вместе с фотографиями) по базе адресов, а также подготовка сотрудниками организации собственных статей и других информационных материалов для СМИ. Это повышает шансы на их размещение, позволяет контролировать их появление, а кроме того, гарантирует, что информация будет подана именно в том ключе, который важен организации. Большим потенциалом обладают совместные проекты благотворительных организаций и СМИ.

«О результатах вашей работы должны знать и широкая общественность, и врачи. Это часть вашей деятельности и показатель профессионализма. Вначале вы работаете на имидж, потом он работает на вас. Именно репутация зарабатывает вам средства, обеспечивает нужные контакты».



Организации грамотного и продуктивного взаимодействия со спонсорами и меценатами в деятельности ОО посвятила свое выступление **психолог, психотерапевт, сертифицированный транзактный аналитик Влада Березянская**. Используя принципы транзактного анализа, который включает в себя также теорию личности и теорию коммуникаций, она показала

на практике, как этот метод способен внести нужные корректировки в жизненные позиции, в том числе в теме взаимодействия с финансовыми потоками.

Не секрет, что одним из значимых аспектов работы ОО является привлечение финансовых средств для помощи пациентам и медицинским учреждениям. От профессионального и этичного подхода к выполнению этих функций во многом зависит репутация, результативность и масштаб работы организации. Что же мешает сотрудникам ОО быть эффективными в работе со спонсорами? В большинстве случаев ответ на этот вопрос каждый может найти в глубинах своей личности, в истории ее становления.

Краеугольным камнем транзактного анализа является положение о том, что один и тот же человек в некой определенной ситуации действует, исходя из одного из трех эго-состояний. Этот метод предлагает простой и рациональный подход к пониманию человеческого поведения и пути к изменению неблагоприятных для человека паттернов реагирования или восприятия себя и других.

Почему у потенциальных меценатов нет мотивации предоставлять спонсорскую помощь? Основными причинами являются отсутствие доверия к ОО, неуверенность в себе ее представителя, а также эго-состояние каждого из участников диалога.

Транзактный анализ выделяет три эго-состояния, или основных внутренних состояния человека: «ребенок», «родитель», «взрослый». Эффективная коммуникация по вопросам сотрудничества формируется, когда участники диалога находятся в ролях «взрослый — взрослый». А если речь идет об ОО, которая обращается к меценату (то есть находится в ситуации просителя), продуктивное взаимодействие может формироваться по принципу «ребенок — взрослый». Вспомнив состояние, характерное для своего «внутреннего ребенка», представитель ОО ведет себя более раскрепощенно, что располагает к общению, легче относится к ситуации, склонен к нестандартной подаче информации. Именно эта часть в нас отвечает за творческие проявления личности и в итоге провоцирует собеседника принять роль «родителя», дающего и контролирующего. Но никак не наоборот. Роль назидательной «родительской» фигуры для волонтера по отношению к меценату (например, лекции о том, как надо помогать людям), мягко говоря, неэффективна.

«Что делать, если вам не доверяют? Предоставьте четкие цифры, куда и на что вы потратили средства. Это должно стать одним из принципов вашей работы. При общении с меценатами также важна прямота, внятность высказываний и четкое озвучивание реально существующих целей и действий, запланированных для их достижения».

На вопросы, связанные с финансовыми потоками, влияет жизненный сценарий человека. Основатель трансактного анализа Эрик Берн ввел это понятие для обозначения плана жизни и представлений об устройстве реальности, которые формируются у каждого из нас в детстве под влиянием родительских фигур. Часто родители учат не просить ничего у других или транслируют отрицательное отношение к высоким доходам и лицам, которые ими обладают. Эти унаследованные от родителей подсознательные установки подспудно управляют нашим поведением. Вывести их на уровень осознания можно, вспомнив, какое отношение к деньгам и богатым людям (вербально и невербально) транслировал каждый из родителей. Представителю ОО, который взаимодействует с меценатами, важно научиться отделять привитые родителями взгляды от собственного отношения к этим вопросам и избавиться от негативных установок, мешающих работе. Это позволит осознанно избегать непродуктивных стереотипов поведения, принимать решения в соответствии с текущим моментом. В завершение В. Березинская предложила участникам конкретные упражнения, помогающие перевести непродуктивные установки в продуктивные и сформировать внутреннее разрешение на деятельность, связанную с управлением финансовыми потоками.



Практический семинар «Роли в общественных организациях и благотворительных фондах. Поиск путей к продуктивной деятельности» провел вице-председатель Украинского сообщества феноменологического консультирования, процессуальный и системный коуч, кандидат наук в области медицинской химии Олег Миронов. Имея большой опыт работы с ОО и бизнес-структурами, он рассмотрел ключевые аспекты, определяющие продуктивность деятельности любой организации. Один из них — распределение ответственности между участниками коммуникативного процесса. Чаше всего (особенно если речь идет об ОО) коммуникация включает в себя распределение ролей, формирующих так называемый «треугольник Карпмана» (жертва — тиран — спасатель). Участник коммуникации склонен вовлекаться в ту или иную роль, исходя из особенностей своей личности. Опасность принятия на себя какой-либо роли состоит в том, что она включает в себя не всю личность в целом, а лишь несколько конкретных функциональных параметров, которые и транслируются в коммуникации. Кроме того, для ролей характерна динамика — они постоянно меняются между одними и теми же участниками процесса. Так, представитель ОО или медицинский работник, сталкиваясь с онкологическим пациентом, склонен принимать на себя роль спасателя. Но в любой момент эти роли могут поменяться: спасатель станет жертвой, а вчерашняя жертва — тираном.

Таким образом, неосознанное вовлечение в роль снижает эффективность достижения общей цели (выздоровление пациента) и приводит к неоправданному расходу внутренних ресурсов личности. Избежать этого явления позволяет осознание человеком своей склонности вовлекаться в роль, а также адекватное и своевременное распределение ответственности между всеми участниками коммуникации. И представитель ОО, и врач, и пациент несут ответственность за исход лечения, и они должны отдавать себе в этом отчет. Оказавшись в роли жертвы, пациент ощущает бессилие, неосознанно провоцирует других принимать на себя роль спасателей. Волонтерам и благотворителям важно понимать, что подобное вовлечение в роли непродуктивно, и помочь пациенту осознать ту часть ответственности, которая реально на нем лежит.

Другим препятствием, снижающим продуктивность работы, становятся вытесняемые роли, наличие которых, отношение к которым и их воздействие на общий процесс не вполне осознаются сотрудниками ОО. Такими «призраками» могут быть роли, влияющие на деятельность организации. О них говорят, но в конкретный момент принятия



решения они никем не представлены и не озвучены. Это приводит к большим затратам энергии, создает ощущение безнадежности, в определенной степени отвлекает от выполнения поставленных задач. Развитием теории таких ролей и их влияния на жизнь общества занимается американский психолог, основатель процессуального подхода в психологии Арнольд Минделл.

«В качестве непродуктивных ролей могут выступать персоналии (например, президент, группы людей (правительство), социальные явления (коррупция) и даже заболевание (рак). Тогда при обсуждении актуальных проблем можно услышать такую фразу: «Если бы не коррупция, то денег хватило бы на реализацию благотворительных проектов». Проблема в том, что ответственность за ситуацию неосознанно перекладывается на непродуктивную роль, мешая эффективной деятельности».

Выявление непродуктивных ролей происходит в групповом процессе, когда обсуждается текущая ситуация или есть элементы кризиса. Как это делается, О. Миронов продемонстрировал в практической части семинара. Он научил участников выявлять непродуктивные роли и состояния, а также переводить непродуктивные роли в продуктивные.



Актуальные вопросы, касающиеся создания имиджа и продвижения ОО, обсудила с присутствующими Анна Демьянова, основатель и PR-директор ОО TOUCH Group, в прошлом преподаватель дисциплин «Реклама и связи с общественностью», «Интернет-журналистика» на кафедре ИПИ НТУУ «КПИ». Она подчеркнула, что миссия ОО определяет практически все, но только в том случае, если прекращает быть формальной. Именно идеи, общие цели и общее видение объединяют сотрудников, обеспечивают мотивацию и вдохновляют, а кроме того, информируют общественность об идее, лежащей в основе всей деятельности организации.

Все сотрудники ОО должны понимать и различать ее глобальные и краткосрочные цели, такие как сбор финансовых средств, информирование общества о проблеме,



привлечение волонтеров, информирование общества о мероприятиях, возможностях доступа к диагностике и лечению, узнаваемость, поддержка СМИ.

Важно разработать четкий алгоритм реагирования на обращения в ОО пациентов или членов их семей. Алгоритм должен включать первичный сбор информации о состоянии пациента и виде помощи, которая ему необходима, о возможностях, которыми располагает пациент и члены его семьи, и о том, что они готовы предпринять для успешного лечения. Участие ОО в помощи пациенту невозможно в одностороннем порядке, это сотрудничество, и в алгоритм важно включить четкий перечень пунктов, что поможет создать конструктивный диалог.

«— У нас нет денег.
— У вас есть план!»

Грамотное планирование действий, мероприятий, а также усилий для их достижения первостепенно. Как и в других видах деятельности, желательно разрабатывать план на год, а также приблизительный перспективный план дальнейшего развития организации на 5 лет. В тех случаях, когда есть цель, но не совсем понятны пути ее достижения, желательно привлекать экспертов, представителей общественности и т.д. Ведь любая большая цель достигается маленькими шажками через целый ряд промежуточных этапов и, возможно, временных решений.

Большое внимание А. Демьянова уделила возможностям продвижения ОО с использованием интернет-ресурсов.

К сетевым PR-инструментам, которые может и должна использовать каждая ОО, заинтересованная в своем развитии, относятся:

- тематические сайты ОО;
- страницы и профили в социальных сетях;
- новостные каналы, видеоканалы;
- целевая рассылка;
- размещение пресс-релизов и тематических статей;
- пресс-конференции, видеоконференции;
- организация онлайн-встреч, вебинары;
- работа с дискуссиями, форумами, чатами;
- анкетирование;
- спонсорские и партнерские программы.

Кроме того, интересные возможности предоставляют PR-мероприятия, интегрированные с социальными сетями, в том числе проведение викторин или конкурсов с призами. На конкурсной основе можно привлекать волонтеров и широкую общественность к разработке идей, созданию концепций благотворительных мероприятий и т.д.

Для каждой ОО важно присутствие в социальных сетях (тех, которые предпочитает целевая аудитория). Основные преимущества активного присутствия ОО в социальных сетях — это широкий охват (аудитория около 30 млн человек в Украине), возможность выбора целевой аудитории, относительно низкая стоимость и, что немаловажно, доверие аудитории. Последнее обеспечивается глубиной и качеством контакта с представителями ОО, ведь социальные сети — это всегда многосторонний канал коммуникации.

Принципиальными условиями эффективной работы с социальными сетями являются регулярные обновления, модерирование дискуссий, публикация полезных ссылок на другие ресурсы, тематические статьи и видео об ОО, ее мероприятиях. Живое общение с аудиторией, вовлечение ее в дискуссию посредством социальных сетей меняет отношение к организации, создает «адвокатов бренда». Это люди, которые лояльны к ОО и потенциально готовы подключаться к благотворительной деятельности. Они ощущают себя вовлеченными в общее дело, сопричастными к помощи людям.

Социальная сеть — это ценный инструмент, позволяющий рассказать миру о партнерах ОО, выразить благодарность за спонсорскую помощь. Кроме того, именно социальная сеть может стать действенным инструментом целевого сбора средств на лечение конкретным пациентам.

«Создание группы в Facebook — отличный способ сплотить людей для достижения общей цели».

Как отметила А. Демьянова, существенный вред организации может принести ошибочное мнение, что социальные сети — аудитория тинэйджеров. Наиболее прогрессивная сеть Facebook сегодня включает свыше 1 млрд зарегистрированных пользователей, причем самая быстрорастущая возрастная группа участников — лица от 35 лет и старше. Около 50% всех пользователей заходят на сайт ежедневно.

Время публикации в социальной сети зависит от цели публикации. Работа с прессой наиболее эффективна в начале рабочего дня и в обеденное время. На поздний вечер (22:00-23:00) приходится пик интернет-активности, когда рекомендуется общаться с волонтерами, обновлять информацию о сборе средств пациентам и т.д.

Сайт ОО постоянно нуждается в продвижении и регулярном обновлении содержания. Важным инструментом является брендинг ОО. Логотип организации должен присутствовать на всех материалах (буклеты, информационные брошюры, плакаты, видеоролики), которые создаются по ее инициативе или при ее участии. Все это: заинтересованные сотрудники, миссия ОО, сайт, бренд организации, представленность в социальных сетях, работа со СМИ — формирует репутацию ОО, обеспечивает ее узнаваемость, привлекает людей, желающих и способных помочь. А в итоге — меняет общество к лучшему.

Современные кризисные условия порождают новые вызовы. Обмен опытом, поиск новых стратегий, объединение усилий — это путь к успеху. А успех ОО — это плодотворная помощь всем, кто в ней нуждается.

Подготовила Катерина Котенко
Фото Алексея Плиско



Ведение дистресса у пациентов с онкологическими заболеваниями

Ключевые положения руководства Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

В 2015 г. в США было диагностировано 1 658 370 новых случаев рака и зарегистрировано 589 430 летальных исходов, обусловленных злокачественными новообразованиями. Все онкологические пациенты испытывают дистресс, связанный с диагнозом рака, проявлениями болезни и ее лечением независимо от стадии заболевания. Дистресс может начинаться с реакции на диагноз рака и затем сохраняться в различных проявлениях на всем протяжении заболевания, в том числе после потенциально излечивающей терапии. У многих пациентов дистресс достигает клинически значимых уровней, поэтому выявление и уменьшение дистресса играют важную роль.

Психологические проблемы у пациентов с раком

В последние десятилетия благодаря усовершенствованию методов диагностики и лечения значительно увеличилась выживаемость пациентов на всех стадиях рака. В то же время современные терапевтические опции ассоциируются с отдаленными побочными эффектами. Патологическая усталость, боль, тревога и депрессия — одни из наиболее частых симптомов, связанных с раком, которые негативно влияют на способность пациентов справляться с повседневными делами. Существенный вклад в развитие дистресса вносят психологические эффекты рака и некоторые противоопухолевые препараты. Кроме того, у многих онкологических больных еще до постановки диагноза имеются психологические или психиатрические нарушения, мешающие справляться с болезнью.

Распространенность психологического дистресса может варьировать в широких пределах в зависимости от типа и стадии рака, пола и возраста пациента. В исследовании с участием 4496 больных раком общая частота дистресса составила 35,1% (от 29,6% у пациенток с гинекологическими злокачественными новообразованиями до 43,4% у больных раком легких). Распространенность дистресса, депрессии и психиатрических нарушений изучалась при раке различных локализаций и стадий. В целом значительный уровень дистресса наблюдается у 20–47% пациентов с впервые диагностированным раком и у большинства больных с рецидивом рака. Метаанализ показал, что у 30–40% пациентов с различными типами рака наблюдаются как минимум два психиатрических расстройства.

Факторами риска среднетяжелого и тяжелого дистресса являются наличие в анамнезе психиатрических

нарушений, прежде всего депрессии, злоупотребление алкоголем или другими субстанциями, когнитивные нарушения, тяжелые сопутствующие заболевания, неконтролируемые симптомы рака, коммуникационные барьеры, социальные проблемы и др. К социальным факторам риска относятся молодой возраст, женский пол, одиночество, наличие маленьких детей, предшествующее физическое или сексуальное насилие.

Дистресс является фактором риска плохой приверженности к лечению, особенно к приему пероральных препаратов. В свою очередь низкий комплаенс может ухудшать клинический ответ на терапию. Метаанализ показал, что риск несоблюдения лечебных рекомендаций пациентами с депрессией в 3 раза выше по сравнению с больными, у которых депрессия отсутствует. Кроме того, низкий комплаенс и некорригированный дистресс могут ассоциироваться с другими проблемами, такими как неоправданно частые визиты к врачу, снижение качества жизни и даже ухудшение выживаемости. Пациенты с дистрессом часто пропускают контрольные скрининговые визиты, физически менее активны и реже бросают курить.

Ранняя оценка и скрининг психологического дистресса позволяют своевременно начать его ведение, что в свою очередь улучшает общие результаты лечения. Рандомизированные исследования показали, что психологически эффективные интервенции могут повышать общую выживаемость онкологических больных. В целом раннее выявление и коррекция дистресса повышают приверженность к противоопухолевой терапии, позволяют минимизировать ненужные звонки врачу и визиты в клинику, а также предотвратить неудовлетворенность пациента лечением и развитие тяжелой тревоги и депрессии.

По определению NCCN, дистресс — это многофакторный неприятный эмоциональный опыт психологической (когнитивной, поведенческой, эмоциональной), социальной и/или духовной природы, который может негативно влиять на способность эффективно справляться с раком, его физическими симптомами и противоопухолевой терапией. Дистресс представляет собой континуум, простирающийся от нормальных ощущений уязвимости, грусти и страха до потенциально тяжелых явлений, таких как депрессия, тревога, паника, социальная изоляция, экзистенциальный и духовный кризис.

Термин «дистресс» был выбран как более приемлемый и менее стигматизирующий по сравнению с терминами «психиатрические», «психосоциальные» или «эмоциональные проблемы».

Инструменты для скрининга дистресса

В идеале пациент сам рассказывает онкологу о своих проблемах или с готовностью отвечает на его вопросы о наличии проблем. В рутинной клинической практике недостаток времени и стигма, связанная с психиатрическими и психосоциальными потребностями, часто не позволяют обсудить эти проблемы. Облегчить скрининг дистресса призваны различные опросники, шкалы и другие подобные инструменты.

Наиболее известным скрининговым инструментом является разработанный NCCN термометр дистресса, представляющий собой числовую рейтинговую шкалу от 0 (дистресс отсутствует) до 10 (самый сильный дистресс). Он позволяет идентифицировать дистресс любого происхождения, в том числе не связанный с раком. Оценка 4 или выше свидетельствует о клинически значимом уровне дистресса. При легком дистрессе (оценка <4) пациента можно вести с применением стандартных поддерживающих методик. При оценке ≥4 пациенту предлагают обозначить так называемый список проблем, чтобы выявить ключевые проблемы, задать уточняющие вопросы и определить, к какому специалисту его следует направить (психиатру, психологу, капеллану и т.д.).

Термометр дистресса успешно прошел валидацию в многочисленных исследованиях в различных клинических условиях, на разных языках и в разных странах, продемонстрировав высокую чувствительность и специфичность. Установлена значимая корреляция с госпитальной шкалой депрессии и тревоги Гамильтона (HADS), шкалой эпидемиологических исследований депрессии (CES-D) и другими шкалами.

Список проблем, также разработанный NCCN, включает 39 различных проблем, дифференцированных на 5 категорий: практические, эмоциональные, семейные, духовные/религиозные и проблемы со здоровьем (соматические). Этот список можно модифицировать в зависимости от локальных потребностей.

Коррекция дистресса

Психологическое/психиатрическое специализированное лечение

Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) включает релаксацию, улучшение навыков решения проблем, а также идентификацию и коррекцию неправильных мыслей, ассоциированных с ощущениями. В рандомизированных клинических исследованиях КПТ была эффективной в уменьшении у пациентов с раком как психологических симптомов (тревоги и депрессии), так и физических (боли и патологической усталости). Однако систематический обзор, проведенный в 2012 г., показал недостаточный объем доказательств эффективности КПТ у онкологических больных.

Поддерживающая психотерапия (ППТ), нацеленная на гибкое удовлетворение изменяющихся потребностей пациентов, является наиболее широко используемой

Термометр дистресса NCCN Инструкции: Пожалуйста, обведите кружком цифру (0–10), которая более всего соответствует уровню дистресса, испытанного вами за последнюю неделю, включая сегодняшний день. Самый сильный дистресс Нет дистресса			
Список проблем Пожалуйста, укажите проблемы, с которыми вы столкнулись за последнюю неделю, включая сегодняшний день. Для каждой проблемы необходимо отметить ДА или НЕТ <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДА НЕТ ☐ Уход за ребенком ☐ Домашние дела ☐ Страхование / финансовые трудности ☐ Транспортные проблемы ☐ Работа/школа ☐ Принятие решений по лечению СЕМЕЙНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Взаимоотношения с ребенком ☐ Взаимоотношения с партнером ☐ Способность иметь детей ☐ Здоровье семьи ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Депрессия ☐ Страхи ☐ Нервозность ☐ Грусть ☐ Беспокойство ☐ Потеря интереса к повседневным делам ДУХОВНЫЕ/РЕЛИГИОЗНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Духовные/религиозные проблемы ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ _____ _____ </td><td style="vertical-align: top;"> ПРОБЛЕМЫ СО ЗДОРОВЬЕМ ДА НЕТ ☐ Внешний вид ☐ Купание/одевание ☐ Дыхание ☐ Изменения мочеиспускания ☐ Запор ☐ Диарея ☐ Патологическая усталость ☐ Ощущение отечности ☐ Лихорадка ☐ Перемещение ☐ Диспепсия ☐ Память/концентрация ☐ Воспаления в ротовой полости ☐ Тошнота ☐ Сухость в носу / заложенность носа ☐ Боль ☐ Сексуальные проблемы ☐ Сухость кожи / кожный зуд ☐ Сон ☐ Злоупотребление алкоголем / лекарственными препаратами, потребление наркотических веществ ☐ Ощущения подергивания в конечностях </td></tr> </table>		ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДА НЕТ ☐ Уход за ребенком ☐ Домашние дела ☐ Страхование / финансовые трудности ☐ Транспортные проблемы ☐ Работа/школа ☐ Принятие решений по лечению СЕМЕЙНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Взаимоотношения с ребенком ☐ Взаимоотношения с партнером ☐ Способность иметь детей ☐ Здоровье семьи ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Депрессия ☐ Страхи ☐ Нервозность ☐ Грусть ☐ Беспокойство ☐ Потеря интереса к повседневным делам ДУХОВНЫЕ/РЕЛИГИОЗНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Духовные/религиозные проблемы ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ _____ _____	ПРОБЛЕМЫ СО ЗДОРОВЬЕМ ДА НЕТ ☐ Внешний вид ☐ Купание/одевание ☐ Дыхание ☐ Изменения мочеиспускания ☐ Запор ☐ Диарея ☐ Патологическая усталость ☐ Ощущение отечности ☐ Лихорадка ☐ Перемещение ☐ Диспепсия ☐ Память/концентрация ☐ Воспаления в ротовой полости ☐ Тошнота ☐ Сухость в носу / заложенность носа ☐ Боль ☐ Сексуальные проблемы ☐ Сухость кожи / кожный зуд ☐ Сон ☐ Злоупотребление алкоголем / лекарственными препаратами, потребление наркотических веществ ☐ Ощущения подергивания в конечностях
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДА НЕТ ☐ Уход за ребенком ☐ Домашние дела ☐ Страхование / финансовые трудности ☐ Транспортные проблемы ☐ Работа/школа ☐ Принятие решений по лечению СЕМЕЙНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Взаимоотношения с ребенком ☐ Взаимоотношения с партнером ☐ Способность иметь детей ☐ Здоровье семьи ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Депрессия ☐ Страхи ☐ Нервозность ☐ Грусть ☐ Беспокойство ☐ Потеря интереса к повседневным делам ДУХОВНЫЕ/РЕЛИГИОЗНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ☐ Духовные/религиозные проблемы ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ _____ _____	ПРОБЛЕМЫ СО ЗДОРОВЬЕМ ДА НЕТ ☐ Внешний вид ☐ Купание/одевание ☐ Дыхание ☐ Изменения мочеиспускания ☐ Запор ☐ Диарея ☐ Патологическая усталость ☐ Ощущение отечности ☐ Лихорадка ☐ Перемещение ☐ Диспепсия ☐ Память/концентрация ☐ Воспаления в ротовой полости ☐ Тошнота ☐ Сухость в носу / заложенность носа ☐ Боль ☐ Сексуальные проблемы ☐ Сухость кожи / кожный зуд ☐ Сон ☐ Злоупотребление алкоголем / лекарственными препаратами, потребление наркотических веществ ☐ Ощущения подергивания в конечностях		

психотерапевтической методикой у больных злокачественными новообразованиями. Установлено, что у пациентов с раком грудной железы поддерживающе-экспрессивная терапия (одна из групповых методик) улучшает качество жизни и корректирует психологические симптомы, в частности, повышает настроение и уменьшает боль. В свою очередь когнитивно-экзистенциальная групповая терапия показала эффективность у женщин с раком грудной железы ранних стадий, получающих адъювантную химиотерапию. Групповая психотерапия с центрированием на значимости призвана помочь пациентам с раком поздних стадий сохранить или улучшить ощущения значимости, умиротворенности и цели их жизни (даже на терминальном этапе). Терапия достоинства оценивалась в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с терминальными диагнозами, в том числе с раком. Несмотря на отсутствие статистически значимого снижения уровней дистресса, этот вид лечения ассоциировался с достоверным уменьшением депрессии и улучшением качества жизни. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с почечно-клеточным раком экспрессивное письмо уменьшало субъективные симптомы рака, в частности боль, тошноту и патологическую усталость, и улучшало физическое функционирование.

В целом индивидуализированные вмешательства у пациентов с раком поздних стадий также включают мануальные, поддерживающие, когнитивные, экзистенциальные и центрированные на значимости методики.

Психообучение. Психообучающими называют вмешательства, направленные на обучение пациентов со специфическими психологическими расстройствами или соматическими заболеваниями. Психообучение онкологических больных может быть общим (информация относительно здорового образа жизни, контроля стресса и т.п.) и более специфичным в зависимости от типа рака. Например, программа обучения для больных меланомой предоставляет информацию о защите от солнца, контроле стресса и копинговых стратегиях. В ходе рандомизированного контролируемого исследования с участием 262 пациентов с меланомой наблюдалось значительное уменьшение патологической усталости, повышение уровня энергии, улучшение настроения и повышение эффективности копинговых стратегий, однако эти эффекты сохранялись не дольше 6 мес. В другом исследовании у пациенток с раком грудной железы ранних стадий групповое психообучение повышало способность справляться с заболеванием на протяжении до 6 мес после окончания лечения. У пациентов с раком головы и шеи годичная психообучающая программа, включавшая КПТ и при необходимости консультирование психологом, оказывала положительное влияние на эмоциональное и физическое функционирование, социальные контакты и депрессивные симптомы. Однако через 12 мес после завершения программы сохранилось только воздействие на эмоциональное функционирование. Метаанализ 10 психообучающих методик, включивший 3857 пациентов с раком, показал небольшой посттерапевтический эффект в отношении эмоционального дистресса, тревоги, депрессии и качества жизни. Единственным статистически значимым долгосрочным эффектом было улучшение качества жизни.

Семейная терапия. Диагноз рака вызывает значительный дистресс у пациента и членов его семьи. Психосоциальные вмешательства, вовлекающие в терапевтический процесс пациента и его семью (партнера), могут уменьшать дистресс более эффективно по сравнению с индивидуальными методиками. В проспективном исследовании с участием пациенток с раком грудной железы и их партнеров парная конструктивная коммуникация ассоциировалась с меньшим дистрессом и более высокой удовлетворенностью отношениями как для пациентки, так и для ее партнера по сравнению с коммуникацией по требованию или взаимным отказом от общения.

Семейная терапия практически не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях. В небольшом клиническом испытании с участием онкологических больных и осуществлявших за ними уход родственников 8 эмоционально сфокусированных совместных сеансов ассоциировались со значительным улучшением супружеских отношений и эмпатии к пациенту; эти эффекты сохранялись на протяжении 3 мес после завершения терапии. Кроме того, в контролируемом исследовании было установлено, что семейная психотерапия может уменьшить болезненные эффекты горя в семьях с онкологическими больными в терминальной стадии. Систематический обзор, включивший 23 исследования, в которых оценивалась эффективность психосоциальных вмешательств при раке, представил доказательства, что семейная психотерапия по крайней мере так же эффективна, как и индивидуальное лечение.

Фармакологические вмешательства

Результаты исследований показали, что антидепрессанты и анксиолитики могут оказывать положительный эффект в лечении соответственно депрессии и тревоги у взрослых пациентов с раком. В рандомизированных контролируемых исследованиях алпразолам (бензодиазепин) и флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) продемонстрировали эффективность в уменьшении симптомов депрессии у онкологических больных. Селективные ингибиторы серотонина широко применяются в лечении депрессивных и тревожных симптомов.

Психостимуляторы, такие как метилфенидат, могут уменьшать патологическую усталость. Так называемые пробуждающие препараты, например модафинил, также часто назначаются для уменьшения усталости у пациентов с раком; тем не менее, как и в случае с психостимуляторами, их эффективность пока не доказана.

Лечение отдельных психиатрических расстройств

Деменция и делирий — когнитивные нарушения, значительно ухудшающие способность пациента принимать адекватные решения. Деменция является перманентным расстройством и часто наблюдается у пожилых пациентов с раком как сопутствующее заболевание. Ведение деменции включает когнитивную реабилитацию, коррекцию поведения; возможно назначение антидементивных лекарственных препаратов.

Делирий — краткосрочное когнитивное нарушение, встречающееся примерно у 43% пациентов с раком поздних стадий. Делирий, как правило, является обратимым и развивается на фоне противоопухолевой терапии вследствие токсического состояния; также может вызываться непосредственно фармакопрепаратами, например опиоидами и бензодиазепинами. Ведение делирия состоит в наблюдении больного, изменении дозы опиоидов или других препаратов, назначении антипсихотиков, а также поддержке и обучении пациента и членов его семьи.

Нарушения настроения, такие как депрессия и тревожно-депрессивное расстройство, часто наблюдаются у пациентов с раком и в особо тяжелых случаях могут вызывать суицидальные наклонности. В исследовании с участием более 5 тыс. пациентов было установлено, что примерно 6% больных раком имеют суицидальные мысли. Факторами риска суицида являются старший возраст, миелома и рак головы и шеи.

Ведение нарушений настроения включает психотерапию и психотропную фармакотерапию. Пациентов, представляющих опасность для себя или окружающих, рекомендуется направить на консультацию психиатра; иногда требуется госпитализация в психиатрическое учреждение.

Тревожное расстройство. Тревога время от времени проявляется практически у всех пациентов с раком. Диагноз рака, побочные эффекты заболевания и противоопухолевой терапии являются очевидными источниками беспокойства. Тем не менее тревога также может быть связана с физиологическими аспектами заболевания (например, гормоносекретирующие опухоли; побочные эффекты некоторых препаратов — бронхолитиков и др.; прекращение потребления алкоголя или других наркотических веществ; боль и другие физические симптомы). После исключения этих причин врач должен установить природу тревожного расстройства. Генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство обычно присутствуют еще до диагностирования рака и могут усугубляться вследствие онкологического заболевания. Посттравматическое расстройство может развиваться после радикального лечения; во время противоопухолевой терапии, вызывающей травмирующие воспоминания о прошлых событиях, или в результате стресса после установления диагноза рака. Обсессивно-компульсивное расстройство — предсуществующее заболевание, проявляющееся трудностями в принятии решений, навязчивыми мыслями о болезни и страхе приема препаратов. У некоторых пациентов возникают фобии уколов, больницы, вида крови, тошноты и рвоты на фоне химиотерапии и т.п.

Лечение тревожных расстройств состоит из психотерапии с назначением при необходимости анксиолитических и/или антидепрессивных препаратов. При отсутствии ответа следует провести углубленное обследование для поиска тяжелого депрессивного расстройства или сочетанной психиатрической патологии.

Злоупотребление субстанциями (опиоидами, алкоголем, табаком), или наркотическая зависимость, редко наблюдается у пациентов, которые не были активными потребителями этих веществ до диагностирования рака. После соответствующей детоксикации таким пациентам необходимо обеспечить психообучение; также возможны психотерапия (КПТ) и фармакотерапия. Следует

Психосоциальные характеристики пациента с дистрессом	
Пациенты с повышенным риском дистресса	Периоды повышенной уязвимости к дистрессу
• Психиатрические расстройства, злоупотребление алкоголем или лекарственными препаратами, потребление наркотических субстанций в анамнезе • Депрессия, попытка суицида в анамнезе • Когнитивное нарушение • Барьеры в коммуникации • Тяжелые сопутствующие заболевания • Социальные проблемы – конфликты с членами семьи или ухаживающим персоналом – неадекватная социальная поддержка – проживание в одиночестве – финансовые трудности – ограниченный доступ к медицинской помощи – наличие малолетних детей или детей, требующих особого ухода – молодой возраст – женский пол – физическое или сексуальное насилие в анамнезе • Духовные/религиозные проблемы • Неконтролируемые симптомы	• Обнаружение подозрительного симптома • Прохождение диагностических обследований • Сообщение диагноза • Изменение типа лечения • Значимые осложнения, связанные с лечением • Завершение лечения • Выписка из клиники после лечения • Медицинское наблюдение • Неэффективность лечения • Рецидив/прогрессирование • Рак поздних стадий • Терминальный период жизни

Стандарты ведения дистресса у онкологических больных
• Дистресс необходимо распознать, мониторировать, документировать и своевременно корректировать на всех стадиях заболевания и в любых клинических ситуациях. • Скрининг должен идентифицировать уровень и природу дистресса. • Все пациенты должны проходить скрининг дистресса уже в ходе первого визита, а затем — с адекватными интервалами, которые выбираются в зависимости от клинических показаний, в частности, при изменении статуса заболевания (ремиссия, рецидив, прогрессирование, осложнения, связанные с лечением, и т.п.). • Внедрение стандартов ведения дистресса должны осуществлять мультидисциплинарные комитеты учреждений. • Необходимо разработать обучающие и тренинговые программы для медицинских специалистов и капелланов, занимающихся оценкой и ведением дистресса. • Каждый пациент должен иметь возможность обратиться за консультацией к лицензированным специалистам по психическому здоровью и сертифицированному капеллану, знакомым с психосоциальными аспектами рака. • Контракты на медицинскую помощь по возможности должны включать реимбурсацию услуг специалистов по психическому здоровью. • Оценка клинических исходов должна включать психосоциальный домен (качество жизни, удовлетворенность пациента и членов его семьи и т.д.). • Пациенты, члены семьи и врачи должны быть проинформированы, что ведение дистресса является неотъемлемой частью медицинской помощи. • Оценка качества программ и служб по ведению дистресса должна входить в проекты по непрерывному усовершенствованию качества работы учреждений.

помнить, что у некоторых больных злоупотребление опиоидами может развиваться вследствие недостаточно-го контроля симптомов.

Расстройство личности, ранее существовавшее у пациента, может усугубляться стрессом от диагноза рака и противоопухолевой терапии. При подозрении на расстройство личности пациента следует направить к психиатру.

Психотическое расстройство и шизофрения. Психотическое расстройство включает галлюцинации, мании и/или нарушения мышления; у пациентов с повторными психотическими эпизодами диагностируется шизофрения. Эти психические нарушения могут существовать как сопутствующие заболевания у пациентов с раком и обостряться вследствие стресса и противоопухолевой терапии. В частности, психоз могут индуцировать стероиды или их резкая отмена. Ведение онкологических пациентов с психотическим расстройством или шизофренией подразумевает активное курирование психиатром.

Духовная помощь

Многим пациентам справиться с заболеванием помогают их религиозные и духовные ресурсы. Религиозная и духовная поддержка ассоциируется с улучшением качества жизни и повышением удовлетворенности противоопухолевым лечением. Частью психосоциальной службы является институт капелланства при онкологических клиниках. Капелланы помогают пациентам решать такие проблемы, как горе, боязнь смерти, утрата веры, жизнь после смерти, потеря смысла жизни, взаимоотношения с высшими силами, изоляция от религиозного сообщества, чувство вины, ощущение беспомощности, конфликт между верованиями и рекомендованным лечением, ритуальные потребности и т.п.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Distress Management. NCCN Clinical Practice Guidelines, 2015.
Полный текст руководства: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

М.А. Суркис, психолог ВОО «Асоціація допомоги інвалідам і пацієнтам з хронічними лимфопроліферативними захворюваннями»,
Національний інститут раку, г. Київ.



Реабилитация онкологических больных и лиц с инвалидностью

Проблемы онкологических больных являются важными для социальной медицины не только в Украине, но и за рубежом. Основным звеном в системе противораковой борьбы служит обеспечение населения квалифицированной специализированной медицинской помощью, которая включает в себя комплекс медицинских, психологических и социальных задач. Комплексный подход помогает мобилизовать пациента, ориентировать его на активное лечение, стимулирует внутренний ресурс, тем самым повышая уровень «качества жизни» человека.



М.А. Суркис

Термин «качество жизни» родился в западной философии и быстро внедрился в социологию и медицину всего мира. Судя по частоте использования данного термина в специальной, рекламной и популярной литературе, эта проблема является интегральным показателем всего существующего комплекса организационных, диагностических и лечебных мероприятий, и в современной медицине становится центральной.

Выделяют три фундаментальных свойства качества жизни: многогранность (динамичность), субъективность и мультимодальность. Субъективность качества жизни связана с необходимостью учитывать систему жизненных ценностей при восприятии пациентом актуальной действительности в соответствии с личностным смыслом. Это касается и восприятия пациентом своей болезни, и проводимого лечения, и собственной жизни в целом. Понятие субъективности неразрывно связано с понятием индивидуальности при определении качества жизни конкретного человека.

Динамичность качества жизни обусловлена изменением состояния, самочувствия пациента, его систем ценностей и восприятия с течением времени, прогрессированием болезни и проводимым лечением. Когда человек борется с тяжелой болезнью, меняются его надежды и стремления: он ожидает или большего, или меньшего от своей жизни. Особенно эти изменения заметны у пациентов, когда их приоритеты внезапно меняются перед лицом приближающейся смерти (А.В. Андрищенко, 2011).

Качество жизни многогранно. Существует много разнообразных областей, характеризующих качество жизни, но они объединены в четыре основных аспекта: физический, функциональный, эмоциональный и социальный.

Физический аспект включает совокупность симптомов болезни, комбинацию побочных эффектов лечения; уровень общего физического благосостояния и самочувствия.

Функциональный аспект подразумевает способность выполнять действия, связанные с индивидуальными потребностями, амбициями или социальной ролью; активность; возможность самообслуживания.

Физический и функциональный аспекты очень тесно связаны между собой, но у некоторых пациентов могут быть и независимыми друг от друга. Например, изменение активного образа жизни и потеря способности выполнять простые ежедневные функции самообслуживания в результате прогрессирования болезни или проведенного лечения могут иметь разрушительные последствия для сознания личности.

Психосоциальный аспект охватывает психологическое равновесие; изменение личности; потерю собственной эстетической цельности, привлекательности, интереса к поддержанию приятной внешности (сексуальности), надежды на счастье; неосмысленный подход к смерти; духовные проблемы, например, утрату веры в справедливость мира; а также межличностные проблемы — семейное благополучие, взаимоотношения в семье, удовлетворенность от отношений с друзьями, страх потери любви окружающих, необходимость постороннего ухода за больным, проблемы родственников, ложь больному со стороны родственников и врачей.

Под **социальным аспектом** понимают потерю больным своего социального статуса; нарушение контактов с привычной средой, изменение трудового ритма; утрату финансовых возможностей; затраты на лечение; социальную изоляцию; инвалидность; отсутствие моральной и финансовой поддержки; трудности с организацией досуга.

Социальные аспекты оказывают решающее воздействие на качество жизни онкологических пациентов. Это связано со значительными затратами на лечение, утратой финансовых возможностей. Они часто испытывают на себе всю тяжесть социальной изоляции, связанной с представлениями о «заразности» заболевания и меняющейся системе их жизненных ценностей.

Согласно вышесказанному, под реабилитацией понимается совокупность медицинских, психологических, профессиональных, педагогических и юридических мер, направленных на восстановление здоровья, трудоспособности

и улучшение адаптации лиц, перенесших онкозаболевание или травматичные операции и оказавшихся в сложных жизненных обстоятельствах.

Для качественной реабилитации в развитых странах создаются специализированные учреждения, которые призваны оказывать нуждающимся онкологическим квалифицированную помощь, поддержку и сопровождение. Многие специалисты считают, что медицинская, профессиональная, педагогическая и психологическая реабилитация онкологических больных должна быть включена в систему государственных социально-экономических программ.

Обращаясь к истории, можно отметить, что реабилитация как направление в медицинской науке возникла в начале XX века и берет свои истоки от организаций, занимающихся благотворительной деятельностью. Первая мировая война послужила мощным толчком к развитию идей медицинской реабилитации. В Германии стали заниматься восстановлением здоровья солдат, пострадавших от химического оружия, а в США увеличение числа людей с физическими дефектами привело к созданию в Нью-Йорке в 1918 г. Института Красного Креста для инвалидов. С середины 1940-х гг. начала развиваться концепция интеграции инвалидов и больных в общество. Появились новые реабилитационные технологии, в которых упор делался на обучение инвалидов, создание для них технических подсобных средств. Другими словами, формировалось новое направление в реабилитации — профессиональная реабилитация. В 70-80-х гг. XX столетия в развитых странах приобретает популярность идея изменения окружающей среды под нужды инвалидов и хронических больных. Общественные организации добились принятия законов, направленных на поддержку инвалидов в сфере здравоохранения, образования и содействия трудовой занятости (С.А. Мисьяк, 2002).

В 1972 г. Национальный институт рака (США) провел конференцию по вопросам развития реабилитации в онкологии, на которой были утверждены основные направления реабилитации онкологических больных: психосоциальная поддержка, эмоциональное равновесие, оптимизация телесного функционирования, консультирование по выбору профессии, социальная адаптация и социально-бытовая реабилитация. На то время реабилитацию определяли как процесс, который позволяет онкологическому больному достигать максимального телесного, психологического и профессионального функционирования с одновременным ограничением распространения болезни, эффективным лечением, профилактикой осложнений и метастазирования опухоли («Аргументы и Факты. Здоровье», 2004).

В Украине в 1989 г. при содействии Советского фонда милосердия и здоровья был создан первый реабилитационный центр для онкологических больных и инвалидов: Научно-производственное медико-социальное объединение «Аргус». Реабилитация проводилась для лиц, перенесших радикальное и паллиативное лечение по поводу рака грудной железы, желудка, прямой кишки, щитовидной железы, лимфогранулематоза. Реабилитационный центр занимался решением следующих вопросов:

- организацией труда онкологических;
- медицинской реабилитацией онкологических больных;
- прогнозированием раннего метастазирования опухолей, профилактикой метастазирования;
- уходом за тяжелыми и умирающими онкологическими больными;
- организацией социальной помощи онкологическим больным, их психологической реабилитацией;
- научно-исследовательской работой;
- подготовкой и обучением социальных работников для работы с онкологическими больными (С.А. Мисьяк, 2002).

В конце 1990-х гг. наступил период органосохраняющих и реконструктивных технологий в медицине, который вывел реабилитацию на новый уровень: на первый план выдвинулись психологические и социальные аспекты. Согласно анализу научных исследований в области онкологии и планирования,

проведенному В.Г. Проценко (1988), среди проблем, рассматриваемых научным советом по злокачественным образованиям, не нашлось места изучению вопроса о реабилитации онкологических больных. Только после 2-го съезда онкологов СНГ (2000) встал вопрос о развитии реабилитации онкологических больных, которая предполагает:

- осуществление комплексной оценки состояния больного или инвалида;
- составление плана реабилитационных мероприятий на основании оценки состояния пациента;
- проведение лечебных психокоррекционных социальных процедур с осуществлением динамического наблюдения за процессом восстановления здоровья.

J. Dietz (1981) выделила четыре типа реабилитации в онкологии: превентивный, укрепляющий, поддерживающий и паллиативный.

Превентивный тип реабилитации — реабилитация, направленная на профилактику инвалидности путем медицинского просвещения пациента, психологического консультирования, исследования функционального и физического состояния организма перед началом лечения.

Укрепляющий тип реабилитации — комплекс средств, направленных на возвращение пациентов к прежнему образу жизни, профессиональной деятельности, нормальному физическому, психологическому и социальному состоянию.

Поддерживающий тип реабилитации — комплекс средств, направленных на просвещение пациента с целью предоставления ему возможностей приспособиться к возникшей инвалидности и минимизировать осложнения от продолжающейся болезни.

Паллиативный тип реабилитации — это реабилитационные мероприятия, которые проводятся больным с запущенными стадиями заболевания и направлены на ликвидацию осложнений, обеспечение комфортных условий существования (контролирование боли и обезболивание, профилактика контрактур и язв, психологическая поддержка пациента и его семьи).

В 2006 г. был принят Закон «О реабилитации инвалидов в Украине», в ст. 3 которого указано, что основными задачами законодательства Украины по вопросам реабилитации инвалидов являются:

- создание условий для устранения ограничений жизнедеятельности инвалидов, восстановления и компенсации их нарушенных или утраченных способностей к бытовой, профессиональной, общественной деятельности;
- определение основных задач системы реабилитации инвалидов, видов и форм реабилитационных мероприятий;
- разграничение полномочий между центральными и местными органами исполнительной власти, органами местного самоуправления;
- регламентация материально-технического, кадрового, финансового, научного обеспечения системы реабилитации инвалидов;
- структурно-организационное обеспечение государственной социальной политики в отношении инвалидов и детей-инвалидов;
- содействие привлечению общественных организаций инвалидов к реализации государственной политики в этой сфере.

Согласно данному Закону, реализация государственной политики в сфере реабилитации инвалидов возлагается на органы исполнительной власти и органы местного самоуправления, которые в сотрудничестве и партнерстве с общественными организациями инвалидов обеспечивают разработку и выполнение программ для предотвращения возникновения инвалидности, компенсации недостатков и нарушений функций организма человека, создание условий для их устранения путем медицинской, психолого-педагогической, психологической, физической, профессиональной, трудовой, физкультурно-спортивной, социальной реабилитации инвалидов (С.А. Мисьяк, 2002).

Медицинская реабилитация позволяет: а) снизить инвалидность, предупредить ухудшение здоровья или смягчить последствия инвалидности; б) обеспечить пациенту

в соответствии с его склонностями и способностями место в обществе благодаря внедрению в медицинскую практику лечения сопутствующих заболеваний, рецидивов и метастазов.

Вне зависимости от нозологической формы и локализации опухоли выделяют следующие *этапы медицинской реабилитации онкологических больных*:

- **подготовительный этап.** Подразумевает выбор наиболее эффективного хирургического, лучевого, лекарственного, комбинированного либо комплексного лечения больного по радикальной программе, позволяющей максимально сохранить анатомию и функцию пораженного органа или части тела. На этом этапе проводится подготовка онкологического больного к специальным методам лечения с целью уменьшить риск развития осложнений при противоопухолевой терапии;

- **лечебный этап.** Заключается в проведении основного курса противоопухолевого лечения с обоснованно минимальными повреждениями здоровых тканей организма. Ключевыми реабилитационными мероприятиями являются выполнение органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций, проведение адекватного анестезиологического вмешательства, терапия сопровождения при химио- и лучевой терапии;

- **ранний восстановительный этап.** Подразумевает определение реабилитационных мероприятий, которые заключаются в профилактике и лечении общих и местных послеоперационных осложнений, ранних лучевых реакций, побочных эффектов химиотерапии. С этой целью кроме медикаментозных более широко используют физические методы реабилитации (лечебная физкультура, некоторые виды физиотерапии). Основной задачей данного этапа является компенсация и скорейшее восстановление нарушенных лечением и болезнью функций организма. В этом периоде используется весь арсенал методов медицинской реабилитации (реконструктивно-восстановительные операции и современное протезирование, медикаментозный и физиотерапевтический методы, диетотерапия) (С.А. Мисяк, 2002).

Правильно проведенная медицинская реабилитация улучшает качество жизни пациента, дает ему возможность в кратчайшие сроки вернуться к нормальной жизни без боли и дискомфорта (физического и психологического), что в свою очередь повышает доверие к врачу, улучшает настроение пациента и его отношение к дальнейшему лечению, формирует ощущение «необходимости» для общества.

По мере компенсации функциональных расстройств и адаптации пациента к имеющимся дефектам ведущая роль в реабилитационном процессе отводится психологической, социальной и профессиональной реабилитации.

Нельзя не признать тот факт, что онкологические новообразования являются именно теми заболеваниями, при которых пациент чувствует свою неспособность влиять на течение и исход болезни. Это означает возможную потерю психологического и социального контроля. Наличие злокачественного новообразования может вызывать психологическую дезадаптацию больного, переоценку личностных ценностей, «уход в болезнь» и депрессию. Диагноз или подозрение на опухолевое заболевание приводит к возникновению у больного множества страхов: смерти, неопределенности будущего, боли, анатомо-функциональных нарушений, потери семьи и работы, изоляции от других людей и т.п. Исследования показывают, что у женщин в этом периоде чаще наблюдается психопатоподобное поведение, у мужчин — астеноипохондрический синдром с уходом в болезнь и изменением круга прежних интересов. Поэтому психологическая реабилитация должна начинаться с первого контакта больного с врачом и продолжаться на протяжении всего лечения.

Согласно исследованиям В.Д. Менделевича (1999), выделяют ряд параметров, на основании которых психологически оценивается любая болезнь и формируется отношение к ней:

- *вероятность смертельного исхода;*
- *вероятность инвалидизации и хронического течения болезни;*
- *необходимость радикального лечения;*
- *влияние болезни на возможность поддерживать прежний уровень общения;*
- *трудовая деятельность пациента;*
- *социальная значимость болезни и традиционное отношение к заболевшему со стороны его окружения;*
- *влияние болезни на сферу развлечений и интересов* (Н.В. Мюллер, 2004).

Канадский исследователь Bill Raian считает, что для людей с онкологическим заболеванием характерным является период отрицания болезни, сменяющийся чувством вины и саможаления. Среди типичных психологических реакций можно отметить социальное неприятие, глубокий уход в себя, суицидальное мышление, выплескивание агрессии на окружающих. Зачастую у онкобольных формируется чувство собственной неполноценности (Л. Вельшер, 2008).

В Научно-исследовательском психоневрологическом институте им. Бехтерева на основе концепции психологии

отношений В.Н. Мясищева был разработан опросник ТОБОЛ для онкобольных с целью оценки их личностного реагирования на болезнь. С его помощью можно выявить 12 типов отношения пациента к болезни, которые в свою очередь делятся на две основные психологические группы, отражающие полярные типы внутренней картины болезни (ВКБ — термин А.Р. Лурии, 1977). Первый тип ВКБ, определяемый термином *гипернозогнозия*, демонстрирует отношение к болезни через высокую значимость переживания телесного неблагополучия и убежденность в невозможности самостоятельно совладать с симптомами соматического заболевания. В клинической картине проявляется тревога, депрессия, ипохондрия, частые обращения за медицинской помощью, длительные госпитализации, неоправданное комбинирование лекарств, использование средств нетрадиционной медицины.

Второй тип ВКБ, определяемый термином *гипонозогнозия*, вызывает отношение к болезни через снижение соответствующих переживаний, недооценку значимости соматического заболевания, убежденность в возможности самостоятельно совладать с ним. Для поведения таких больных характерно несвоевременное обращение за медицинской помощью, невыполнение рекомендаций, нежелание исключать контакты с вредными факторами, отказ от долгосрочной терапии.

У больных с выраженными проявлениями гипернозогнозии и гипонозогнозии могут возникать серьезные проблемы на этапе диагностики, выбора тактики профилактического и/или противорецидивного лечения, осложнения в послеоперационном периоде и т.д.

Гармоничный тип людей, по мнению авторов опросника, не входит ни в одну группу и встречается крайне редко. Он характеризуется трезвой оценкой собственного состояния, активным содействием успеху лечения, нежеланием обременять других своими проблемами, связанными с болезнью. В этом случае принятие человеком ситуации с онкологическим заболеванием приводит к формированию у него нового, стабильного отношения к жизни. Пациент сознательно стремится прожить каждый день полноценно. Такие больные легче идут на контакт с доктором и лучше поддаются лечению (www.spirehab.com).

К основным задачам психологической реабилитации, которые определяются характером психологического состояния и индивидуально-личностными особенностями пациентов, относятся:

- оценку психологического состояния пациентов, определение качества и степени психоэмоционального расстройства;
- определение оптимальных путей и методов психологического воздействия, направленных на восстановление надлежащей работоспособности;
- формирование оптимальной психологической реакции на течение и последствия заболевания;
- изучение динамики психических нарушений в процессе лечения в стационаре и постстационарном периоде;
- оценку физической, сенсорной и интеллектуальной работоспособности пациентов и сопоставление их с номинальными показателями профессиональной работоспособности;
- коррекцию психосоматического статуса методами психотерапевтических, психофизиологических и психофармакологических воздействий;
- осуществление профессиональной реабилитации, а при необходимости — профессиональной переориентации (В.Н. Герасименко, 1982).

Также при реабилитации больного необходимо оценить его трудовой прогноз (профессиональная реабилитация). В ряде ситуаций профессиональная реабилитация может не совпадать с клиническим прогнозом. Это объясняется следующими обстоятельствами:

- выполнение обширных оперативных вмешательств часто приводит к выраженным анатомо-функциональным нарушениям, существенно ограничивающим круг доступных видов физического труда;
- необходимость дополнительного проведения химиотерапевтического, лучевого и другого противоопухолевого лечения значительно продлевает период нетрудоспособности и усложняет трудоустройство в связи с плохим самочувствием пациента;
- наличие выраженных последствий проведенного противоопухолевого лечения при относительно благоприятном клиническом прогнозе делает недоступным труд в обычных производственных условиях.

Трудоустройство онкологического больного — один из основных аспектов профессиональной реабилитации. Работа с приемлемыми для данного больного условиями труда является стимулирующим средством, логическим завершением реабилитационной программы, облегчает социальную адаптацию больного и не ухудшает его клинический прогноз.

В программе профессиональной реабилитации необходимо определить соответствие общего состояния больного требованиям производственного процесса и выявить

абсолютные и относительные противопоказания (медицинские и технические) в основной профессии.

Профессиональная реабилитация ставит своей целью обучение утративших трудоспособность лиц новым профессиям, доступным им по состоянию здоровья, и должна проводиться наряду с медицинской, социальной и психологической реабилитацией (С.А. Мисяк, 2002).

Как видно из вышесказанного, процесс адаптации личности — это сложнейшее общественное явление, которое включает в себя различные стороны жизнедеятельности человека. Выделяют два основных класса адаптивных процессов. Первый связан с событиями, вызвавшими изменение социального статуса человека. Здесь требуется овладение новой социальной ролью, а также включение человека в новую для него социальную среду. Второй класс адаптивных процессов определяется событиями, обусловленными изменениями социальной среды, динамикой общественного развития. Для инвалида адаптивные процессы связаны в первую очередь с новой для него социальной ролью индивида и нахождением нового места в обществе в соответствии со своим статусом. Причем следует учитывать, что социальная среда, как правило, враждебна инвалиду и условия для своевременной и успешной его адаптации отсутствуют. Это сложный и длительный период восстановления, который требует от семей инвалидов психологической поддержки. Если процесс адаптации личности затягивается, это приводит к снижению психологической устойчивости семей инвалидов, росту заболеваемости.

Реабилитация — самый надежный путь и условие успешной социальной адаптации инвалида. В связи с этим целесообразно разрабатывать программу реабилитации индивидуально для каждого пациента с учетом не только диагноза, стадии заболевания, общего состояния и возраста, но и личностных особенностей, предрасположенности к психическим расстройствам, уровня образования, профессии, трудовой направленности, социальных условий, дезадаптации семейных отношений (Е.Е. Тен, 2003).

Актуальность своевременной восстановительной работы во многом связана с многоэтапным характером лечения, многочисленными неблагоприятными последствиями, наблюдающимися у онкологических больных. Реабилитация онкологических больных должна носить комплексный характер, включая использование различных методов лечения и влияния. Согласно современным данным, реабилитационные мероприятия должны начинаться на диагностическом этапе, продолжаться в условиях стационара и после выписки из него на протяжении не менее 1-5 лет — периода, в течение которого определяются многие параметры жизни больных в плане лечения по радикальной программе. Лечебно-реабилитационная работа с онкологическими больными построена на основе системы требований о надлежащем поведении медицинских работников, соответствующей медицинской деонтологии (Р.Н. Жаворонков, 2013).

Необходимо законодательно поддерживать создание условий для проведения реабилитационных программ и учитывать при их разработке нормы закона о социальной защите инвалидов. Также эти программы не должны вступать в прямое противоречие с Международной конвенцией о правах инвалидов. Так, в ст. 26 Конвенции говорится о том, что «государства-участники организуют, укрепляют и расширяют комплексные абилитационные и реабилитационные услуги и программы, особенно в сфере здравоохранения, занятости, образования и социального обслуживания». Кроме того, «государства-участники поощряют наличие, знание и использование относящихся к реабилитации ассистивных устройств и технологий, предназначенных для инвалидов» (Н.Н. Ларионова, 1998). Исходя из буквального смысла указанных норм, государству запрещается сужать имеющиеся программы и услуги и препятствовать использованию ассистивных устройств (технических средств реабилитации), поскольку это ограничивает возможности восстановления для инвалидов.

В Украине, к сожалению, во многом осуществление реабилитации перекладывается на субъектов предпринимательской деятельности, а также различные фонды и общественные организации, имеющие разные экономические потенциалы, вследствие чего резко сокращается возможность обеспечения на всей территории Украины единого для всех инвалидов удовлетворительного уровня реабилитационной помощи.

Наиболее эффективным является подход, когда базовый уровень всех видов реабилитационной помощи обеспечивается за счет бюджета страны. Реабилитационные же услуги, финансируемые частными и общественными организациями, должны носить дополнительный характер, учитывающий социально-экономические, климатические и иные региональные особенности. Именно такой подход позволит обеспечить соответствующий международным стандартам уровень реабилитации в Украине.



О.В. Сафронова

Алгоритм підготовки та проведення високотехнологічної дистанційної променевої терапії при лікуванні пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожен шостий чоловік у світі хворіє на рак передміхурової залози (РПЗ) (код за МКХ-10 С.61). Це майже 500 млн чоловіків у всьому світі. У Сполучених Штатах Америки та в країнах Європейського Союзу ця нозологія посідає перше місце серед онкологічних захворювань населення чоловічої статі.

За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру, РПЗ у структурі онкологічних захворювань населення чоловічої статі в Україні посідає третє місце. Слід зазначити, що за останні 5 років сформувалася негативна тенденція до зростання рівня захворюваності в середньому на 1,9% на рік, спостерігається збільшення кількості хворих із поширеними стадіями та зниження середнього віку хворих.

Для діагностування РПЗ використовують такі процедури, клініко-лабораторні та інструментальні методи досліджень: визначення простатспецифічного антигена (ПСА) в сироватці крові, пальцеве ректальне обстеження, трансректальну мультифокальну біопсію під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) та магнітно-резонансну томографію органів малого таза (МРТ) з контрастним підсиленням. Найсучаснішим методом діагностики є позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з ^{18}F -холіном та ^{11}C -холіном. Ці радіофармацевтичні препарати відрізняються високою специфічністю, точністю та чутливістю, що дає можливість оцінити активність пухлини в передміхуровій залозі та ступінь поширеності пухлинного процесу у всьому організмі.

Становлення та розвиток методів лікування РПЗ розпочалися 7 квітня 1904 року в Балтиморі, коли хірург Н.Н. Young вперше виконав оперативне видалення передміхурової залози — радикальну простатектомію. Поступово хірургічні техніки вдосконалювалися і на цей час дійшли до виконання робот-асистованої простатектомії.

У 1941 році стався прорив у лікуванні РПЗ, коли С. Haggins і С.В. Hodges засвідчили основи антиандрогенної терапії та естрогенотерапії для лікування метастатичного раку простати, за що отримали Нобелівську премію з медицини (1966 р.). Таким чином, був закладений фундамент для розвитку фармакологічного методу лікування РПЗ — проведення медикаментозної кастрації.

Сьогодні існують такі первинні тактики лікування РПЗ:

- обережне очікування;
- активне спостереження;
- оперативне втручання (радикальна простатектомія (відкрита, лапароскопічна або лапароскопічна за допомогою роботизованих пристроїв);
- гормональне лікування;
- фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU-терапія);
- кріотерапія (кріоабляція);
- променева терапія (дистанційна променева терапія — ДПТ, внутрішньотканинна брахітерапія (низько- та високодозова), поєднано-променевий метод).

Водночас дуже швидко розвивається галузь променевої терапії стосовно лікування РПЗ.

Перше повідомлення про використання радіотерапії в лікуванні РПЗ було зроблено в 1913 році на урологічній секції Міжнародного медичного конгресу в Лондоні вченими О. Pasteau і J. Degrais. Мова йшла про контактне опромінення пухлини передміхурової залози капсулами радію, які встановлювалися в уретрі. Цікаво, що одним із перших вчених, який вдосконалив

внутрішньотканинний метод опромінення інтерстиціальними голками з радієм у 1915 році, був саме хірург Н.Н. Young.

Дистанційну променеву терапію почали використовувати з 50-х рр. XX ст. Згідно з консенсусом, прийнятим Національним інститутом раку США (NCI) в 1988 році, висунуто припущення про те, що ДПТ забезпечує виживаність, співставну з такою після радикальної простатектомії, крім того, якість життя після ДПТ щонайменше не гірша, ніж після радикальної простатектомії.

Однак слід зазначити, що злоякісні пухлини передміхурової залози характеризуються високою променевою резистентністю, це вимагає підведення достатньо великої сумарної осередкової дози (СОД) для досягнення адекватного лікувального ефекту. У сучасній онкології лікувальні заходи спрямовані не тільки на досягнення протипухлинного ефекту, а й на максимальне забезпечення адекватної якості життя пацієнта після проведеного лікування. На спільній конференції NCI та Американського товариства клінічної онкології (ASCO) у 1990 році було зазначено, що якість життя є другим за значущістю (після виживаності) критерієм результатів оцінювання протипухлинної терапії.

При опромінюванні на гамма-терапевтичних кобальтових апаратах (джерелом ^{60}Co енергією 1,25 MeV) із застосуванням 2D-планування у зв'язку із забезпеченням адекватної лікувальної дози здорові оточуючі тканини отримують істотне дозове навантаження, що призводить до виникнення гострої місцевої токсичності II-III ступенів, яка є причиною вимушеної перерви у лікуванні (в середньому на 18 днів), що ускладнює ефект променевої терапії. До того ж гостра місцева токсичність завдає шкоди на морфологічному рівні, тому після проведення променевого лікування спостерігається великий відсоток виникнення хронічних циститів (коди за МКХ-10 N30.4) та ректитів (коди за МКХ-10 K52.0 та K62.7), що погіршує якість життя пацієнтів. Багато-разовими дослідженнями Міжнародної комісії з радіологічного захисту (ICRP) та Міжнародною комісією з радіологічних одиниць і вимірів (ICRU) було доведено, що продовження терміну опромінення в днях, перерва в лікуванні та прояви місцевої токсичності II-III ступеня значно знижують ефективність терапії, зменшують відсоток загальної та безрецидивної виживаності та збільшують частоту рецидивів.

Гостре питання щодо покращення показників якості життя пацієнтів вимагало розвитку технологій із використанням нових методик опромінення, які могли б удосконалити підведення лікувальної дози, створити максимальну конформність опромінення та забезпечити зниження дозового навантаження на здорові оточуючі структури.

Технічне вдосконалення радіотерапевтичного обладнання з появою лінійних прискорювачів, розвиток високотехнологічної ДПТ, використання топометричної

підготовки за допомогою інтегрованих комп'ютерних засобів візуалізації, застосування спеціальних фіксуючих пристроїв, тривимірного планування, індивідуального формування дозового поля та можливість високоточного підведення дози створюють поле опромінення, яке максимально наближене до форми пухлини, що мінімізує опромінення оточуючих пухлину здорових тканин.

До високотехнологічної ДПТ належать:

- 3D-конформна променева терапія (3D-conformal radiotherapy, 3D-КПТ) — таке опромінення, коли форма об'єму опромінення максимально наближена до форми пухлини, що мінімізує опромінення оточуючих пухлину здорових тканин;

- променева терапія з модульованою інтенсивністю дози (intensity modulated radiotherapy, IMRT) — методика, за якої використовується складна конфігурація потужності та спрямування пучків, які точно відповідають формі пухлинного осередку, що передбачає опромінення пухлини з оптимальною потужністю дози за рахунок великої кількості полів опромінення з різною інтенсивністю дози, що дозволяє істотно зменшити дозове навантаження на критичні органи;

- об'ємно-модульоване опромінення (volumetric arc therapy, RapydArc чи VMAT) — променева терапія з можливістю одночасної зміни форми, інтенсивності пучка, а також кутової швидкості обертання лінійного прискорювача. Основними перевагами технології є точність і варіантність підведення дози, а також значне прискорення лікування порівняно зі стандартною реалізацією опромінення з модуляцією інтенсивності дози;

- променева терапія під контролем зображення (image-guided radiation therapy, IGRT) — верифікація положення пацієнта за допомогою портальної системної для виконання рентгенівських кіловольтних чи мегавольтних знімків у двох взаємно перпендикулярних проекціях (прямій і боковій) чи комп'ютерної томографії конусним пучком (СВСТ), що здійснюється за допомогою рентгенівської трубки та детектора, вмонтованих в апарат.

У країнах Європейського Союзу, США, Японії набуває поширеності адронна променева терапія. Для неї застосовують протони, важкі іони (наприклад, вуглецю), нейтрони. Пучки протонів та іонів вуглецю слабо розсіюються в тканинах і мають чітко визначений пробіг, а їхній лінійний передачі енергії сягають максимуму на певній глибині, утворюючи пік Брегга. Завдяки цьому доза в пухлині може перевищувати дозу на поверхні в кілька разів навіть при опроміненні з одного напрямку, при цьому доза за піком Брегга різко знижується. Використання цих властивостей дозволяє в 2-3 рази зменшити променеве навантаження на оточуючі пухлину нормальні тканини.

В Україні на цей час при лікуванні пацієнтів, хворих на РПЗ, за радикальною

програмою методом ДПТ широко застосовують 3D-КПТ. Однак через особливості планування, відсутність можливостей встановлювати ліміти доз на оточуючі здорові органи значне дозове навантаження покриває сечовий міхур, пряму кишку та голівки стегнових кісток. Тому, незважаючи на відносну конформність поля опромінення, досягнення тумороцидного ефекту ускладнюється лімітами значень толерантних доз для «критичних» органів малого таза.

Золотим стандартом у лікуванні РПЗ, оптимальним методом ДПТ є застосування методики IMRT.

Після променевої терапії за радикальною програмою при застосуванні 3D-КПТ 5-річна виживаність у хворих на локалізовані форми раку становить 75-80%, 10-річна сягає 55-70%. За деякими даними (К.М. Langen, 2008; В. Chauvet, 2012), при використанні методики IMRT 5-річна виживаність у хворих з локалізованими формами раку становить 85-95%, 7-річна сягає 80-90%. За іншими даними (X. Giannakopoulos, 2008; X. Pei, J.F. Chou, 2011), при застосуванні IMRT 5-річна виживаність у хворих з локалізованими формами раку становить 80-90%, 10-річна — 70-80%.

Аналіз результатів конформного опромінення та методики IMRT (L. Blank, 2008) показав, що збільшення СОД на пухлину на 10-15% дозволило зменшити ризик виникнення локальних рецидивів на 20-30% без збільшення частоти місцевих променевих уражень. У рандомізованих випробуваннях вивчали вплив на РПЗ підвищення дози при конформній променевій терапії (Peeters et al., 2006; Dearnaley et al., 2007; Dearnaley et al., 2005; Pollack et al., 2002), однак у роботі Pollack і співавт. використовували тільки збільшення дози конформної променевої терапії. Віддалені результати вказують на покращення показників виживаності без біохімічних ускладнень у групах з вищою дозою опромінення, але спостерігається підвищення токсичності з боку прямої кишки.

Таким чином, у пацієнтів, які отримували IMRT, імовірність виникнення біохімічного рецидиву щороку була на 5% менша порівняно з хворими, які отримували 3D-КПТ.

Однак реалізація променевої терапії з модуляцією інтенсивності дози — це складний високотехнологічний процес, що потребує залучення великої кількості спеціально навченого медичного та інженерного персоналу.

Приклад алгоритму підготовки та проведення високотехнологічної ДПТ з модуляцією інтенсивності при радикальному лікуванні пацієнтів, хворих на РПЗ, можна представити на досвіді відділення променевої терапії Всеукраїнського центру радіохірургії (із застосуванням ПЕТ-технологій) КЛ «Феофанія» ДУС.

Для підготовки та проведення високотехнологічної ДПТ щодо всіх пацієнтів, хворих на РПЗ, застосовується однаковий алгоритм лікувального процесу: ретельне обстеження, передпроменева топометрична підготовка, контуринг патологічного

вогнища й основних структур малого таза, індивідуальне планування та лікування.

Перед плануванням лікування проводиться ретельне обстеження для визначення ступеня поширеності пухлинного процесу:

- аналіз медичної документації (оцінка представленої медичної документації, анкетування пацієнтів із використанням анкети IPSS (міжнародна система сумарної оцінки захворювань передміхурової залози) та FACT-P (функціональна оцінка результатів лікування РПЗ);

- лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові: печінкові проби, ниркові проби, коагулограма, загальний аналіз сечі, аналіз рівня ПСА в сироватці крові);

- інструментальні методи дослідження (МРТ органів малого таза з контрастним підсиленням, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини, УЗД черевної порожнини з доплерографічним дослідженням печінки та заочеревинного простору чи КТ черевної порожнини, остеосцинтиграфія, електрокардіографія).

Обов'язковим етапом було запровадження мультидисциплінарного підходу: обговорення з лікарем-урологом програми комплексного лікування кожного пацієнта (призначення варіанта гормонального лікування).

Передпроменева підготовка пацієнтів проводиться на комп'ютерному томографі Siemens Biograph 64 на плоскій деці з використанням фіксуючих засобів (імобілізуючий матрац, підставка під коліна та фіксатор стоп) при збереженні положення лікувальної укладки. Щоб повторювати однакове наповнення сечового міхура, за 30 хв до розмітки пацієнтам рекомендували випити 300 мл рідини. Топограма виконувалася з реконструкцією кроку 2 мм від L3 до середини стегнових кісток. Для подальшого розрахунку плану віртуальний центр пухлини визначався рентгенконтрастними мітками на рівні верхньої межі крил здухвинних кісток.

Контуринг (оконтурювання) проводиться за допомогою сучасної плануючої системи Eclipse із використанням методики суміщення зображень (fusion) КТ, отриманих при проведенні типометрії, з МРТ. КТ дає можливість оцінити анатомічні структури зони сканування та межі пухлинного осередку. МРТ створює можливість чіткого розмежування пухлинного вогнища й оцінки місцевого поширення процесу. Поєднання цих методів візуалізації дає змогу точно оконтурити пухлинне вогнище. Запланований об'єм опромінення охоплює передміхурову залозу, сів'яні міхурці та лімфатичні вузли малого таза (загальні здухвинні, зовнішні здухвинні, внутрішні здухвинні, пресакральні та Obturatorні). Здорові оточуючі структури (критичні органи) включають сечовий міхур, пряму кишку, кишечник, голівки стегнових кісток і спинний мозок. Відступ від клінічного об'єму опромінення (CTV) до запланованого об'єму опромінення (PTV) становить по 0,7 см з усіх боків.

Результат перевіряє та затверджує в плануючій системі лікар-радіолог (лікар-рентгенолог). Далі лікар із променевої терапії заповнює направлення на дозиметричне планування, де визначає значення разових і сумарних осередкових доз, дозові ліміти на критичні органи.

Залежно від розміру (об'єму) передміхурової залози (наявності супутньої аденоми) планування лікування проводиться за двома методиками:

1) за великих розмірів, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура більш ніж на 0,7 см та її об'єм перевищує 70 см³, разова осередкова доза (РОД) становить по 2,0 Гр та досягає СОД на передміхурову залозу 76,0 Гр та на лімфатичні вузли малого таза залежно від стану (ураження) лімфатичних вузлів – 46,0-50,0 Гр;

2) за невеликих розмірів, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура менш ніж на 0,7 см та її об'єм не перевищує 70 см³, лікування проводиться з використанням середнього режиму

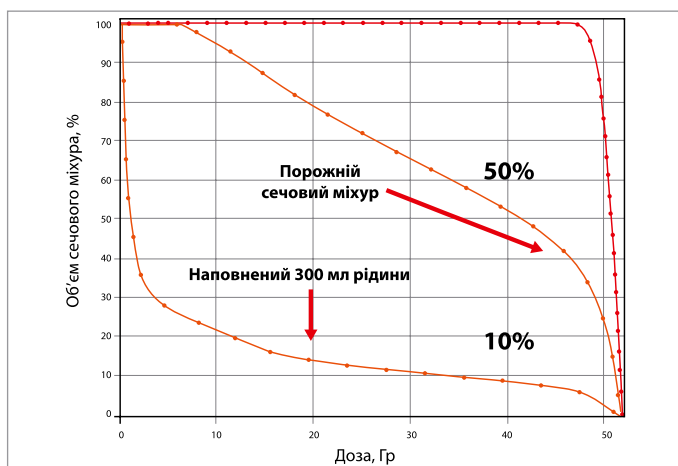


Рис. 1. Важливість адекватного наповнення сечового міхура за даними оцінки гістограми «доза-об'єм» (DVH)

фракціонування за методикою інтегрованого бусту з РОД на передміхурову залозу 2,5 Гр до досягнення СОД 67,5 Гр, що ізо-ефективно 76,0 Гр стандартного фракціонування. Одночасно проводиться опромінення лімфатичних вузлів малого таза РОД 1,75-1,85 Гр залежно від стану лімфатичних вузлів, СОД за 27 фракцій досягає відповідно 46,0-50,0 Гр стандартного фракціонування.

Для розрахунку еквівалентних доз використовується лінійно-квадратична модель. Співвідношення α/β для пухлин передміхурової залози вважається рівним 3 незалежно від ступеня злоякісності пухлинного процесу.

Наступний етап лікувального процесу – створення плану опромінення. Інженер-радіофізик (медичний фізик) у комп'ютерній системі дозиметричного планування (КСДП) розраховує план опромінення. Процедура планування складається з підбору енергії пучків опромінення, кількості та розташування полів, створення оптимальної форми кожного поля за допомогою багатопелюсткового коліматора (multileaf collimator – MLC) та клиноподібних фільтрів, підбору ваги кожного поля. При застосуванні методики IMRT використовується інверсне планування. Алгоритм оптимізації КСДП дозволяє змінювати параметри пучка опромінення залежно від клінічних вимог, підібрати оптимальну кількість і розташування полів опромінення, оптимізувати радіаційний вихід і вагу полів, виставляти в режимі реального часу пріоритети на структури та жорсткі ліміти доз на критичні органи та запланований об'єм опромінення. Усі ці допоміжні функції дають можливість отримувати значні дозові градієнти (перепади доз), при цьому не знижуючи дозове навантаження на запланований об'єм опромінення.

Якість і відповідність вимогам плану опромінення оцінюється за гістограмою «доза-об'єм» (dose-volume histogram – DVH), що являє собою графік розподілу дози в об'ємі опромінення. Для ідеального розподілу дози відносно запланованого об'єму опромінення кумулятивна гістограма «доза-об'єм» має форму прямокутника. За допомогою гістограм оцінюють такі характеристики дозових розподілів: стандартні відхилення дози на пухлину, мінімальні та максимальні дози, середні дози, медіанні дози на критичні органи. Оптимальним вважається план із мінімальними дозами на критичні органи при покритті запланованого об'єму опромінення 95-105% ізодозою.

Згідно з доповіддю ICRU62 (доповнення до рекомендацій ICRU50) «Призначення, реєстрація та звітність терапевтичних процедур з пучками фотонів» променеве навантаження на критичні органи має відповідати таким умовам: дозу опромінення 60,0 Гр може отримати не більше ніж 50% об'єму прямої кишки, дозу 65,0 Гр має отримати менше 20% об'єму сечового міхура. Максимальна доза на частину сечового міхура не повинна перевищувати 78,0 Гр. Важливість адекватного наповнення сечового міхура подано на рисунку 1. Максимальна доза в будь-якій точці спинного

мозку має бути меншою за 50,0 Гр. Допустиме дозове навантаження на голівки стегнових кісток: доза 50,0 Гр не повинна перевищувати 50% об'єму (рис. 2).

Середня кількість полів при використанні методики IMRT – 8±2 великих поля, що поділяються на два підполя. Тобто при лікуванні застосовується 16±2 поля при опроміненні передміхурової залози та лімфатичних вузлів малого таза. Як правило, при використанні методики IMRT застосовуються кути гантрі лінійного прискорювача 0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280° та 320°.

При використанні методики IMRT з класичним режимом фракціонування (РОД 2,0 Гр) середнє променеве навантаження на сечовий міхур дорівнює 38,4±4,95 Гр (p<0,05), на пряму кишку – 37,4±5,75 Гр (p<0,05), що значно нижче, ніж толерантна доза. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування (РОД 2,5 Гр) променеве навантаження на сечовий міхур дорівнює в середньому 39,6±3,95 Гр (p<0,05), на пряму кишку, відповідно, 38,2±4,84 Гр (p<0,05), що також значно нижче за толерантну дозу.

Перед початком лікування при використанні методики IMRT на лінійному прискорювачі обов'язково є верифікація плану опромінення. З цією метою за допомогою КСДП створюється верифікаційний план опромінення. Існує кілька методів перевірки плану: портальна дозиметрія, перевірка з використанням 2D-матриці детекторів і перевірка абсолютної дози. При портальній дозиметрії та для 2D-матриці детекторів порівнюється радіаційний вихід (fluence) полів, розрахованих у КСДП, та отриманий на матриці з критерієм за індексом ≤1. При перевірці абсолютної дози допустимі значення відхилення мають бути у межах ±3%.

Такий складний алгоритм підготовки та перевірки плану опромінення пацієнта потребує часових затрат і високої кваліфікації персоналу. Тому для складання IMRT-плану потрібно декілька днів.

Безпосереднє лікування проводиться на лінійних прискорювачах фірми Varian (Clinac iX та Novalis Tx) з використанням IGRТ (променевої терапії під контролем зображення). Ритм опромінення – 5 разів на тиждень. Збереження положення пацієнта при лікуванні забезпечується за допомогою фіксуючих засобів (підставка під коліна та фіксатори стоп) та адекватного наповнення порожнинних органів малого таза (за 30 хв до лікування 300 мл рідини та зранку випорожнення прямої кишки). Перед проведенням сеансу опромінення кожному пацієнту для оцінки точності укладки проводиться СВСТ для перевірки положення передміхурової залози. На підставі даних СВСТ зміщення пацієнта проводиться за положенням м'яких тканин залежно від наповнення сечового міхура та прямої кишки. При дотриманні зазначеного режиму (наповнення порожнинних органів малого таза) зміщення становлять у середньому 5 мм. Усім пацієнтам призначається щоденна терапія супроводу у вигляді пробіотиків, уросептиків та свічок у пряму кишку на ніч щоденно. Протягом лікування

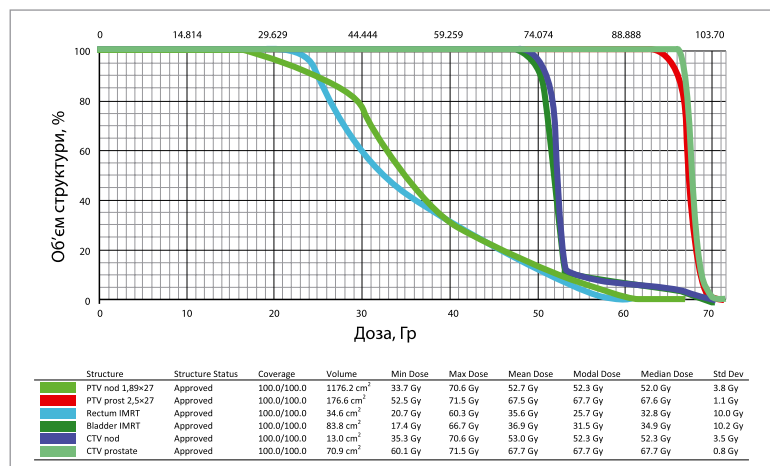


Рис. 2. Оцінка дозового навантаження на запланований об'єм опромінення та оточуючі здорові органи за даними гістограми «доза-об'єм» (DVH) при використанні середнього режиму фракціонування

(на кожній 7-й, 14-й та останній фракції) проводяться загальноклінічні дослідження – загальний аналіз крові та сечі, заповнення анкет – модифікованої IPSS (міжнародна система сумарної оцінки захворювань передміхурової залози) та FACT-P (функціональна оцінка результатів лікування РПЗ). Проведення сеансу IMRT з верифікацією положення пацієнта під контролем зображення становить 20-30 хв.

Токсичні прояви консервативного лікування оцінюються за класифікацією Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з вивчення та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995).

Гостра променева токсичність у вигляді променевого циститу 1 ступеня токсичності спостерігається приблизно у 80-85% пацієнтів, променевого ректиту 1 ступеня токсичності – у 80-83%. Слід зазначити, що проявів гострої місцевої токсичності 2-3 ступеня зареєстровано не було. Це дає можливість проводити лікування без вимушеної перерви та уникнути виникнення проявів хронічної місцевої токсичності. Явища гострої токсичності 1 ступеня зникали через 3-4 тижні після закінчення терапії.

Після закінчення лікування кожні 3 міс протягом першого року проводиться динамічний контроль – визначення рівня ПСА в сироватці крові, МРТ органів малого таза з контрастним підсиленням, загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, сечі та калу), кожні півроку – остеосцинтиграфія, УЗД черевної порожнини з доплерографічним дослідженням печінки чи КТ черевної порожнини, раз на рік – оглядова рентгенографія органів грудної порожнини в прямій чи боковій проекції або КТ грудної порожнини.

Також при динамічному спостереженні після проведеного лікування пацієнт заповнює анкети: модифіковану IPSS і FACT-P.

На підставі проведеного аналізу та узагальнення результатів нашого й закордонного досвіду можна зробити такий висновок: практичне впровадження такої моделі дозволить підвищити якість променевого лікування пацієнтів, хворих на РПЗ, за рахунок розроблення чіткого, послідовного алгоритму підготовки та проведення лікування. Застосування високотехнологічної дистанційної променевої терапії створює можливість підведення більшої сумарної осередкової дози на патологічне вогнище, що підвищує ефективність лікування радіорезистентних пухлин. Впровадження методики IMRT і проведення сеансів опромінення під контролем зображення у пацієнтів, хворих на РПЗ, достовірно знижує відсоток виникнення проявів гострої та хронічної місцевої токсичності за рахунок зниження дози навантаження на оточуючі здорові органи та тканини.

На основі цього алгоритму реалізації високотехнологічної ДПТ за радикальною програмою у хворих на РПЗ у Всеукраїнському центрі радіохірургії (із застосуванням ПЕТ-технологій) КЛ «Феофанія» ДУС був розроблений, затверджений і впроваджений Локальний протокол променевого лікування пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози (2014 р.).

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Периоперационные осложнения

Основным оперативным вмешательством при лечении обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ) является панкреатодуоденальная резекция (ПДР), которая относится к разряду наиболее сложных оперативных вмешательств, сопровождающихся большим числом периоперационных осложнений. Вопросы профилактики, своевременной диагностики и лечения периоперационных осложнений при ПДР остаются актуальными [2, 4, 6].

Проведена систематизация периоперационных осложнений у больных с обструктивными процессами ПДЗ и вызвавших их причин. Выделены 5 основных групп.

- I. Осложнения, связанные с состоянием гепатобилиарной системы.
- II. Осложнения, связанные с состоянием поджелудочной железы (ПЖ).
- III. Осложнения, связанные с состоянием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
- IV. Осложнения, связанные с нарушениями других органов и систем.
- V. Осложнения, связанные с оперативным вмешательством [1].

Осложнения, связанные с состоянием гепатобилиарной системы

Данные осложнения развиваются из-за наличия следующих дооперационных факторов:

- 1) длительная (свыше 14 сут) и/или высокая желтуха (свыше 200 мкмоль/л);
- 2) холангит;
- 3) патология печени: холестатический гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность, нарушения свертывающей системы.

Перечисленные факторы вызывают развитие как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений.

Интраоперационные осложнения: повышенная кровоточивость, которая приводит к обильным операционным кровопотерям и образованию гематом в зоне операции.

Послеоперационные осложнения:

- ♦ печеночная, печеночно-почечная недостаточность;
- ♦ нарушение свертывающей системы, которое нередко приводит к развитию тромбогеморрагического синдрома;
- ♦ диспротеинемия с последующим иммунодефицитом — одна из наиболее частых причин развития недостаточности билиодигестивных и других анастомозов;
- ♦ холангит с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН).

Осложнения, связанные с состоянием поджелудочной железы

Факторы риска развития послеоперационных осложнений, связанные с состоянием ПЖ, разделяются на дооперационные, интраоперационные и послеоперационные.

Дооперационные факторы:

- ♦ панкреатит: острый без деструкции (рис. 1), с высоким риском деструкции, деструктивный, хронический (фиброзно-кистозный);
- ♦ отсутствие фиброза при мягкой, «сочной» ткани ПЖ;
- ♦ узкий диаметр вирсунгова протока.

Интраоперационные факторы:

- ♦ технические: множественные швы через ткань ПЖ, гематомы в области панкреатоеюноанастомоза (ПЕА);
- ♦ мягкая, «сочная» ткань ПЖ (рис. 2);
- ♦ расширенная мобилизация головки и тела ПЖ;
- ♦ просачивание ферментов через проколы и нити швов;

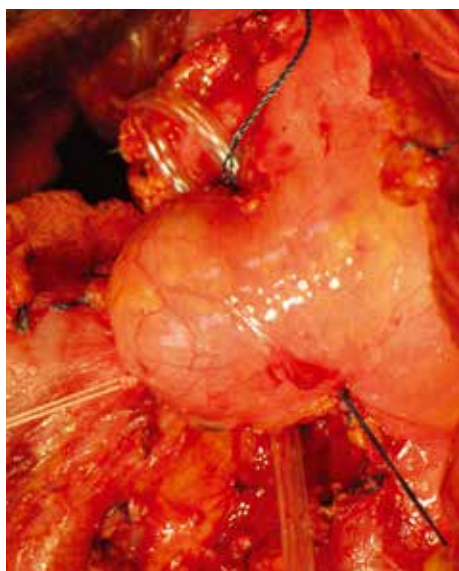


Рис. 1. Острый панкреатит, развившийся после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

- ♦ наложение погружающих швов на культю ПЖ;
- ♦ сдавление панкреатического протока;
- ♦ удаление большей части ПЖ.

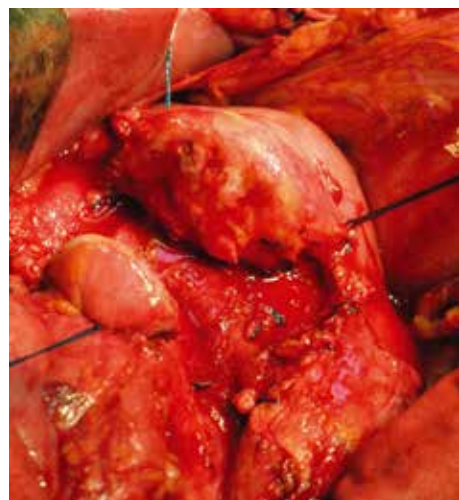


Рис. 2. Панкреатит культи поджелудочной железы

По материалам нашей клиники, изучено состояние паренхимы ПЖ у 146 больных, при этом наличие фиброза в ПЖ выявлено у 104 (73,2%), мягкая, «сочная» ПЖ — у 42 (26,8%) пациентов. Неблагоприятными факторами являлась мягкая, «сочная», жирная ПЖ, более благоприятными — фиброзно измененная, плотная, бугристая ПЖ. При оценке просвета главного панкреатического протока неблагоприятным фактором считалось наличие узкого, тонкостенного вирсунгова протока диаметром до 1-2 мм, как более благоприятный фактор рассматривался средний (2-3 мм) и широкий панкреатический проток диаметром >3 мм с утолщенной стенкой. У 18 (12,3%) больных выявлен узкий, у 71 (48,6%) — средний, у 57 (39,0%) — широкий вирсунгов проток [1].

Послеоперационные факторы, связанные с состоянием ПЖ, в зависимости от вызвавших их причин, а также сроков их развития можно разделить на ранние и поздние.

Ранние осложнения:

- ♦ панкреатит без деструкции;
- ♦ панкреатит с деструкцией;

- ♦ панкреатический свищ;
- ♦ недостаточность ПЕА;
- ♦ перитонит;
- ♦ полиорганная недостаточность;
- ♦ внутрибрюшное кровотечение из зоны ПЕА;
- ♦ абсцессы брюшной полости.

Поздние осложнения (в основном связаны с такими факторами, как наличие хронического панкреатита, удаление большей части ПЖ, активность фиброгенеза в ткани ПЖ, которые приводят к нарушению экзо- и эндокринной функций ПЖ):

- ♦ мальдигестия;
- ♦ мальабсорбция;
- ♦ сахарный диабет.

Осложнения, связанные с заболеваниями и нарушениями функций желудочно-кишечного тракта

Дооперационные осложнения: гастродуоденит, папиллит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастродуоденостаз, хронический энтероколит.

Послеоперационные осложнения: эрозивный гастродуоденит с развитием острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечением из них, гастродуоденостаз, парез кишечника, дисбактериоз.

Осложнения, связанные с нарушениями других органов и систем

Факторы, вызывающие эти осложнения: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, бронхит, плеврит, венозная недостаточность нижних конечностей, пиелонефрит и др. (в анамнезе в том числе).

Послеоперационные осложнения, вызванные этими факторами: инфаркт миокарда, плевропневмония, тромбоэмболия, уремия, тромбофлебит.

Осложнения, связанные с оперативным вмешательством

Факторы, вызывающие эти осложнения: длительность операции и наркоза, травматичность и инвазивность оперативного вмешательства, бактериальная контаминация.

Осложнения, вызванные этими факторами: печеночно-почечная недостаточность, ПОН, внутрибрюшные кровотечения, желчеистечение, билома брюшной полости, лимфорей, абсцессы брюшной полости, сепсис [1].

При систематизации периоперационных осложнений учитывалась их структура, отличающаяся определенным характером и объемом патологического поражения, в результате чего было выделено 3 основные группы осложнений [1].

I группа — осложнения воспалительного характера:

1а — с локальным поражением органов ПДЗ в зоне обструкции;

1б — с системными воспалительными проявлениями.

II группа — осложнения деструктивного характера:

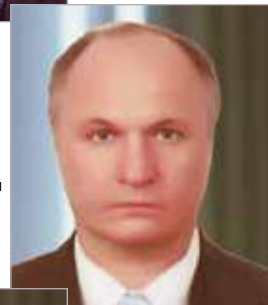
2а — с локальным поражением органов ПДЗ в зоне обструкции;

2б — с системными воспалительными проявлениями.

III группа — осложнения полиорганного характера.



Н.Н. Велигоцкий



А.Н. Велигоцкий



С.Э. Арутюнов

По материалам нашей клиники, среди 223 больных, перенесших ПДР, у 186 (83,4%) наблюдалась механическая желтуха, у 37 (16,6%) — отсутствие желтухи. У 41 (22,0%) пациента отмечалось повышение билирубина с 30 до 100 мкмоль/л, у 66 (35,5%) пациентов — со 101 до 200 мкмоль/л, у 55 (29,6%) — с 201 до 300 мкмоль/л, у 20 (10,8%) — с 301 до 400 мкмоль/л, у 4 (2,2%) — выше 400 мкмоль/л. Тридцати четырем (15,2%) больным с механической желтухой и показателями билирубина выше 250 мкмоль/л выполнена предварительная билиарная декомпрессия.

В послеоперационном периоде после ПДР наиболее частым осложнением являлся острый панкреатит культи ПЖ, а также, как следствие острого панкреатита, частичная или полная несостоятельность ПЕА. Наиболее тяжелым и трудно-корректируемым осложнением является несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза, так как она в некоторых случаях влечет за собой цепь патологических событий, приводящих к летальному исходу. Основным патогенетическим механизмом развития несостоятельности является местнодеструктивное действие активированных ферментов ПЖ в зоне линии шва. Просачивание панкреатического секрета и скопление в зоне культи ПЖ приводят к образованию очагов воспаления с последующим развитием зон некроза в ПЖ и окружающих тканях [1].

По материалам нашей клиники, в послеоперационном периоде послеоперационный панкреатит развился у 35 (15,7%) пациентов.

Послеоперационный панкреатит культи ПЖ послужил причиной несостоятельности ПЕА у 24 (68,6%) больных, в том числе частичной несостоятельности (панкреатического свища) у 16 (45,7%).

Классификация панкреатической фистулы ISGPF (2005) согласно рекомендациям международной группы экспертов [3, 5] приведена в таблице 1.

В нашей клинике панкреатическая фистула наблюдалась у 16 (7,2%) больных: тип А — у 8 (50%), тип В — у 7 (43,8%), тип С — у 1 (6,2%).

Диагностика послеоперационного панкреатита:

- ♦ клиничко-биохимические исследования (клинические, определение сахара крови, липазы (>200 Ед/мл) и амилазы крови, трипсиногена-2 в моче (тест Actim™ Pancreatitis);

♦ *определение маркеров тяжести течения острого послеоперационного панкреатита* (определение уровня кальция крови (<2 ммоль/л), уровня эластазы (>3,5 нг/мл), уровня СРБ (>150 мг/л), прокальцитонина крови (>2 нг/мл);

♦ *инструментальные методы диагностики* (УЗИ органов брюшной полости, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позволяющие определить степень поражения паренхимы культи ПЖ, наличие парапанкреатических жидкостных скоплений).

Современная медикаментозная терапия в периоперационном периоде:

♦ *антисекреторная терапия:* ингибиторы панкреатической секреции (воздействующие на ацинарную клетку) – сандостатин, октреотид, октреотид, октрайд; ингибиторы протеолитической секреции (инактивирующие ферменты в крови) – контрикал, гордокс, контривен и др.;

♦ *ингибиторы желудочной секреции* – пантопризол, рабепразол, эзомепразол;

♦ *рациональная антибактериальная терапия* (карбапенемы – синерпен, инванз, тиенам; фторхинолоны – левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин; цефалоспорины III-IV поколения – цефоперазон, цефепим);

♦ *противовоспалительная терапия* – лорноксикам, кетанов, олфен;

♦ *адекватная заместительная терапия* (объем инфузии, коррекция гипоксемии);

♦ *профилактика и лечение периза кишечника* (предотвращение механизма транслокации), нутриционная поддержка.

Показания к повторным оперативным вмешательствам при несостоятельности ПЕА и развитии панкреатического свища:

♦ перитонит, абсцессы брюшной полости;

♦ ограниченные скопления панкреатического сока;

♦ аррозивное кровотечение.

Обязательным элементом в предотвращении повторных оперативных вмешательств при несостоятельности ПЕА и панкреатической фистуле является адекватное полноценное дренирование области анастомоза двумя наружными силиконовыми дренажами по верхнему и нижнему краю анастомоза и установкой третьего улавливающего дренажа ниже и латеральнее ПЕА.

Одно из наиболее частых осложнений ПДР – послеоперационный гастростаз, особенно после пилоросохраняющих ПДР. Его причинами являются:

♦ «веретенообразная» деформация мобилизованного выходного отдела желудка при наложении гастроеюноанастомоза;

♦ 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 (ге-миантрумэктомии) с селективной ваготомией. Послеоперационный гастростаз наблюдался у 16 (7,2%) больных: у 5 (31,25%) – после резекции 1/2 желудка, у 9 (56,25%) – после антрумэктомии с ваготомией, у 2 (12,5%) – после пилоросохраняющей ПДР.

Для профилактики гастростаза и нарушения пассажа по приводящей петле гастроэнтероанастомоз в последние годы преимущественно располагался нами впередиободочно. Такое расположение гастроэнтероанастомоза позволяет максимально удалить его от влияния возможного панкреатического инфильтрата, который развивается из-за послеоперационного панкреатита культи ПЖ, и уменьшить частоту послеоперационного гастростаза.

При пилоросохраняющей ПДР, перевязывая кровеносные сосуды, хирург всегда

Таблица 1. Классификация панкреатической фистулы				
Критерии	Нет свища	Тип А	Тип В	Тип С
Содержание амилазы в отделяемом по дренажу	<3 раз превышает нормальный уровень амилазы в сыворотке крови	>3 раз превышает нормальный уровень амилазы в сыворотке крови	>3 раз превышает нормальный уровень амилазы в сыворотке крови	>3 раз превышает нормальный уровень амилазы в сыворотке крови
Клиническое состояние больного	удовлетвор.	удовлетвор.	средней степени тяжести	тяжелое
Специфическое лечение	да	да	да/нет	да
УЗ- и КТ-признаки панкреатита	нет	нет	да/нет	да
Дренаж более 3 недель	нет	нет	да	да
Признаки инфекции	нет	нет	да	да
Повторная госпитализация	нет	нет	да/нет	да/нет
Тяжелый сепсис	нет	нет	нет	да
Необходимость повторной операции	нет	нет	нет	да
Летальный исход	нет	нет	нет	да

Таблица 2. Послеоперационные осложнения при 223 ПДР				
Нозология	Кол-во		Летальность	
	Абс.	%	Абс.	%
Панкреатит без деструкции	6	2,7	-	-
Панкреатит с деструкцией	5	2,2	-	-
Панкреатическая фистула	16	7,2	-	-
Несостоятельность панкреатоюноанастомоза	8	3,6	5	2,2
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2	0,9	-	-
Послеоперационный гастростаз	16	7,2	-	-
Внутрибрюшное кровотечение	2	0,9	-	-
Печеночно-почечная недостаточность и ПОН	5	2,2	3	1,3
Тромбоз легочной артерии	1	0,4	1	0,4
Кровотечение из острых язв ЖКТ	4	1,8	1	0,4
Тромбоз воротной вены	1	0,4	1	0,4
Всего	66	29,6	11	4,9

должен помнить о многочисленных вариантах кровоснабжения двенадцатиперстной кишки, для того чтобы сохранить адекватное кровоснабжение ее культи и, таким образом, успешно сформировать анастомоз.

На реконструктивном этапе через культи желудка трансазально проводится в отводящую петлю тонкий дуоденальный зонд, который используется для зондового питания в ближайшем послеоперационном периоде и сохраняется до восстановления пассажа пищи через анастомозы. Если зонд был преждевременно удален и не отмечалось эффективного пассажа пищи, то повторно эндоскопически заводится дуоденальный зонд за зону гастроэнтероанастомоза в отводящую кишечную петлю. Девяти (56,3%) пациентам зонд заводился повторно, и в течение 7-10 суток осуществлялось зондовое питание.

Несостоятельность билиодигестивного анастомоза после ПДР встречается реже. При выполнении гепатикоеюноанастомоза чаще возникает несостоятельность, чем при выполнении холедохо- или холецистоеюноанастомоза. Использование желчного пузыря для наложения билиодигестивного соустья считается нецелесообразной и в ряде случаев порочной методикой, которая может приводить к развитию поздних осложнений. 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, что может потребовать повторных операций с выполнением холецистэктомии, гепатиколитомии, наложения гепатикоеюноанастомоза.

Среди других осложнений наблюдались внутрибрюшное кровотечение – у 2 пациентов (0,9%), печеночно-почечная недостаточность и ПОН – у 5 (2,2%), кровотечение из острых язв ЖКТ – у 4 (1,8%), тромбоз легочной артерии – у 1 (0,4%), тромбоз воротной вены (рис. 3) – у 1 (0,4%).

Структура и частота послеоперационных осложнений показаны в таблице 2.

Поздние осложнения были связаны с такими факторами, как наличие хронического панкреатита, удаление большей части ПЖ, активность фиброгенеза в ткани ПЖ,

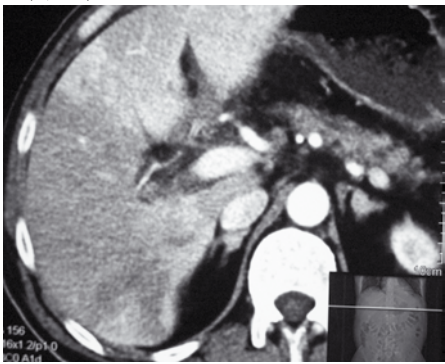


Рис. 3. СКТ. Тромбоз воротной вены

приводящими к нарушению экзо- и эндокринной функций ПЖ. Мальдигестия наблюдалась у 8 (3,8%), мальабсорбция – у 7 (3,3%), сахарный диабет – у 15 (7,1%) больных. Для купирования поздних осложнений применялись:

♦ нормализация обмена жирных и желчных кислот, устранение проявлений дисбактериоза – дуфалак, лактувит рег ос;

♦ профилактика и лечение синдрома мальабсорбции (заместительная ферментотерапия) – креон, мезим форте, панзинорм;

♦ устранение синдрома раздраженной кишки (спазмолитическая терапия без угнетения тонуса кишечной стенки) – дуспаталин, метеоспазмил.

Профилактика и лечение периоперационных осложнений

На основании данной систематизации и структуризации периоперационных осложнений у наблюдаемых больных с обструктивными процессами ПДЗ была разработана программа профилактики данных осложнений. Для этого были проведены дополнительные лабораторные исследования, которые позволили выделить группы больных с различной степенью риска развития послеоперационных осложнений. Это дало возможность прогнозировать их развитие еще на дооперационном этапе и в соответствии с данным прогнозом определять хирургическую тактику в каждой из выделенных групп риска развития послеоперационных осложнений у больных с обструктивными заболеваниями ПДЗ.

С учетом проведенных дополнительных лабораторных исследований и выделенных критериев риска развития послеоперационных осложнений, а также сходных лабораторных и клинико-anamnestических данных на основании шкал APACHE II, Glasgow, Ranson, Child выделены 4 подгруппы больных с различным риском послеоперационных осложнений:

I подгруппа – с низким риском послеоперационных осложнений без исходных воспалительных изменений в ПДЗ;

II подгруппа – со средним риском послеоперационных осложнений на фоне воспалительных процессов в ПДЗ (панкреатит, холангит и т.д.) без деструкции;

III подгруппа – с высоким риском послеоперационных осложнений на фоне высокого риска развития деструктивных процессов в ПДЗ (гнойный холангит, очаговый панкреонекроз, постнекротическая киста ПЖ и т.д.);

IV подгруппа – с максимальным риском послеоперационных осложнений системного характера на фоне высокого риска развития ПОН.

При анализе состояния пациентов с учетом традиционных и предложенных лабораторных критериев риска послеоперационных осложнений проводилась комплексная программа периоперационной профилактики послеоперационных осложнений.

Предоперационный период

I группа (без воспаления) – симптоматическая терапия:

♦ инфузионная терапия – реосорбилакт, гекодез;

♦ лечение болевого синдрома – ношпа, кетанов, династат, дуспаталин (спазмолитик, не угнетающий перистальтику и тонус желчных протоков);

♦ лечение диспептического синдрома (церукал, мотилиум, смекта).

II группа (воспаление без деструкции):

♦ препараты, применяемые для I группы (без воспаления);

♦ блокаторы желудочной секреции (пантопризол, рабепразол, эзомепразол);

♦ при преимущественном воспалительном поражении ПЖ (панкреатит) – левофлоксацин 500 мг в/в 1-2 раза в сут;

Продолжение на стр. 50.

Н.Н. Велигоцкий, профессор, кафедра торакоабдоминальной хирургии, **А.Н. Велигоцкий**, профессор, кафедра эндоскопии и хирургии, **С.Э. Арутюнов**, доцент, кафедра торакоабдоминальной хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Хирургические аспекты лечения обструктивных заболеваний панкреатодуоденальной зоны

Периоперационные осложнения

Продолжение. Начало на стр. 48.

♦ при преимущественном воспалительном поражении билиарного тракта (холангит) — фторхинолоны, цефалоспорины III поколения;

♦ антиферментная терапия:

— ингибиторы панкреатической секреции (воздействующие на ацинарную клетку) — октра (октрайд, октреотид, октрестатин, сандостатин) — 0,1 мг п/к 2-3 раза в сут, соматулин — однократно), позволяющие достичь ингибиции как протеолитической, так и липолитической активности ПЖ на ацинарно-клеточном уровне. Наибольшая потребность в применении ингибиторов панкреатической секреции возникла во время операции и в первые 3-5 сут после нее, когда имела место наивысшая активация ферментов ПЖ, просачивание ферментов через наложенные швы и «уклонение» их в кровеносное русло, при этом эффективно подавлялась базальная и стимулированная секреция ПЖ, предотвращая или значительно снижая вероятность развития послеоперационного деструктивного панкреатита и несостоятельности швов ПЕА;

— ингибиторы протеолитической секреции (инактивирующие ферменты в крови) — контрикал, гордокс, контривен. Эти препараты оказались менее эффективными, так как действуют только в кровяном русле, не влияя на секрецию ПЖ, и не обладают универсальными ингибирующими свойствами, особенно в отношении активной эластазы, липазы и фосфолипазы А;

♦ дезинтоксикационная инфузионная терапия (реосорбилакт, гекотон, волютенз, рефортан, йоностерил);

♦ при наличии механической желтухи — викасол 1,0 п/к в течение 3 сут перед операцией, инфузия свежесамороженной плазмы;

♦ при явлениях гепатита — гепатопротекторы: гептрал, ларнамин, глутаргин (не усиливают внутрипеченочный холестаз в отличие от фосфолипидов, в том числе эссенциале);

III группа (высокий риск деструкции):

♦ терапия, применяемая для II группы (воспаление без деструкции);

♦ усиление антиферментной терапии с улучшением микроциркуляции и противоотечной терапии ПЖ (миакальцик 100 ед в/в 2 раза в сут, обладающий также выраженным анальгезирующим эффектом);

♦ деэскалационная антибиотикотерапия: левофлоксацин (лефлосин, локсоф) — 500 мг 1 раз в сут; моксифлоксацин (авелокс); гатифлоксацин (бигафлон) и ротация: имипенем, максипим, фортум;

♦ антицитокинотерапия — пентоксифиллин в/в 2 раза в сут;

♦ антиадгезивная терапия — лонгидаза. Антиоксидантный эффект лонгидазы реализовался за счет способности активного вещества связывать ионы железа, стимулировать синтез коллагена и ингибиторов гиалуронидазы. Лонгидаза оказывала выраженный противотромботический эффект, регулировала синтез медиаторов воспаления, стимулировала гуморальный иммунитет, а также ослабляла выраженность течения острой фазы воспалительного процесса, тем самым способствуя профилактике грубого рубцевания и спаечного процесса. С антиадгезивной целью применялись дефенсал, девискор;

♦ энтеросорбция (энтеросгель, элиминаль гель, мультисорб, дуфалак в зонд и рег ос);

♦ иммунокоррекция — полиоксидоний, применялся для коррекции как первичных, так и вторичных иммунодефицитных состояний.

IV группа (высокий риск ПОН):

♦ терапия, применяемая для III группы;

♦ билиарная декомпрессия — этапная (трехэтапная) хирургическая тактика.

Интраоперационная профилактика

Антиферментная терапия (все группы) — октра (октреотид, октрайд) 0,1 мг в/в (учитывая, что длительность периода полувыведения составляет 90 мин, рекомендуем повторное введение через 1,5-2 ч от начала операции; как правило, это время совпадает с моментом пересечения ПЖ при ПДР, наложением на культю гемостатических швов и последующим наложением ПЕА).

Ранний послеоперационный период

Наряду с проведением инфузионной, антикоагулянтной, антибактериальной терапии, применением гепатопротекторов, белковых препаратов (альбумин, плазма), препаратов, улучшающих микроциркуляцию, применялись следующие схемы антиферментной терапии:

I группа — сандостатин 0,1 мг п/к 2 раза;

II группа — сандостатин 0,1 мг п/к 2 раза, далаггин по 1 мг 2 раза в день в/м;

III и IV группы — сандостатин 0,1 мг п/к 3 раза, далаггин по 1 мг 2 раза в день в/м.

Таким образом, ранний прогноз и соответствующая профилактика послеоперационных осложнений на дооперационном этапе с выбором хирургической тактики в зависимости от предложенных групп риска развития прогнозируемых послеоперационных осложнений позволили снизить количество послеоперационных осложнений, значительно уменьшив их тяжесть, сократив койко-день и улучшив качество жизни больных.

Проведенный анализ периоперационных осложнений при ПДР позволил обобщить данные осложнения, детализировать причины их развития и определить основные направления их профилактики и лечения в дооперационном и послеоперационном периодах.

Литература

1. Велигоцкий Н.Н. Обструктивные заболевания органов панкреатодуоденальной зоны / Н.Н. Велигоцкий, А.Н. Велигоцкий // Харьков: Планета-Принт, 2015. — 136 с.
2. Гальперин Э.И. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева. — М.: Видар, 2011. — 536 с.
3. Осложнения панкреатодуоденальной резекции и возможные пути их предупреждения / А.Б. Кутовой, А.В. Снисарь, В.А. Пелех и др. / Харківська хірургічна школа. — 2016. — № 2 (77). — С. 38-42.
4. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе / А.Г. Кригер, В.А. Кубышкин, Г.Г. Кармазановский и др. // Хирургия. — 2012. — № 4. — С. 14-19.
5. Профілактика ускладнень після панкреатодуоденальної резекції / В.М. Копчак, К.В. Копчак, І.В. Хомяк та ін. // Клінічна хірургія. — 2014. — № 5. — С. 29-31.
6. Haigh P.I. Early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy in the elderly / P.I. Haigh, K.Y. Bilimoria, L.A. DiFronzo // Arch Surg 2011. — V. 146, № 6. — P. 715-723.
7. Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older / S. Oguro, K. Shimada, Y. Kishi et al. // Langenbecks Arch. Surg. — 2013. — V. 398 (4). — P. 531-538.

АНОНС

Учебник «Детская онкология»

«Детская онкология» — первый учебник в Украине по этой специальности. Он подготовлен ведущими отечественными экспертами согласно программе Министерства здравоохранения Украины к циклу специализации «Детская онкология».



Актуальность создания такого учебника очевидна. С каждым годом у детей выявляют все больше случаев онкологических заболеваний.

При этом рак у ребенка сложнее диагностировать, чем у взрослого, поскольку опухоль маскируется под другие известные заболевания, а среди врачей первичного звена отмечается дефицит онкологической грамотности. Необходимость создания учебного пособия диктовалась прежде всего сравнительно небольшим числом тяжелых онкологических заболеваний у детей, в результате чего практический врач нечасто встречается с такими пациентами и не может накопить достаточный практический опыт. Пособие также призвано устранить трудности в преподавании детской онкологии, последипломной подготовке врачей-онкологов, возникающие в связи с отсутствием необходимого учебного материала.

В учебнике обобщен более чем двадцатилетний опыт работы украинских специалистов — детских онкологов и ученых смежных специальностей, а также освещены последние мировые достижения в детской онкологии. Авторы представили современные классификации опухолей у детей, обсудили имеющиеся возможности верификации диагноза, особенности хирургического и консервативного лечения.

Структура учебника включает три раздела. В разделе I рассматриваются основы детской онкологии и организация лечебно-профилактической помощи детям с онкологическими заболеваниями в Украине. В разделе II представлена информация о солидных опухолях, доступно и лаконично изложена эпидемиология и клиническая картина таких заболеваний, как ретинобластома, опухоли почек и печени, саркома Юинга, остеогенная саркома, саркомы мягких тканей, герминогенные опухоли и редкие злокачественные опухоли у детей. Приведены современные методы диагностики и лечения первичных опухолей, а также подробно рассматривается процесс метастазирования и рецидивы. Важной содержательной деталью является оценка прогноза каждого онкологического заболевания. В III разделе авторы уделяют внимание обзору и анализу злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей. Сжато, но информативно представлены подходы в диагностике и лечении лейкомии, лимфомы и гистиоцитарных расстройств. В заключительной части учебника содержатся итоговые тесты, полезные при самоконтроле полученных знаний.

Учебник «Детская онкология» рекомендован Министерством здравоохранения Украины для врачей-интернов, врачей — слушателей учреждений (факультетов) последипломного образования. Он позволяет решить многие проблемы, связанные с образовательным процессом специалистов-онкологов и врачей других специализаций, способствует повышению уровня их квалификации. Особенностью издания является его практическая направленность, представляющая интерес для широкого круга специалистов. С момента выхода учебника в свет его актуальность только увеличивается.

Дитяча онкологія. Підручник / О.С. Дудніченко, Г.І. Клімнюк, В.Є. Білецький, Д.Є. Ріспаєва, О.М. Сухіна, Л.О. Раковська, Д.Ф. Глузман.
За редакцією О.С. Дудніченка та Г.І. Клімнюка. — Харків, 2013, 398 с.

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрлім»!
За передплатним індексом:**

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

**«ОНКОЛОГІЯ,
ГЕМАТОЛОГІЯ,
ХІМІОТЕРАПІЯ»**

37634

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

**Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року**

**У середньому
понад 8000
відвідувань
на день**



СІНЕВО
медична лабораторія

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



20000
ЛІКАРІВ



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)

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR
INTELLIGENCE[®]
EMPOWERING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє
унікальний та найбільш комплексний
біомаркерний аналіз пухлин у світі¹

» Клінічно значимі
біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше
120 тисяч наукових публікацій

» Мультитехнологічний
метод визначає 55 асоціацій
«лікарський засіб/ціль»

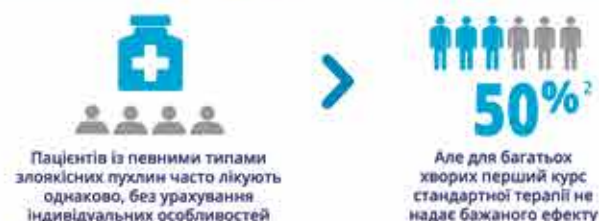
» Складені профілі
більше 70 000 пухлин



www.amaxa.ua
www.caris.amaxa.online
www.carislifesciences.com

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД



ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси



Молекулярне профілювання визначає біомаркери



ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ
ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ
ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ

CARIS
LIFE SCIENCES

Доцетаксел Амакса[®] (Доцетаксел)

Лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень, раку предміхурової залози, аденокарциноми шлунку, раку голови та шиї.²

Іринотекан Амакса[®] (Іринотекан)

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком з метастатичним колоректальним раком, що супроводжується експресією рецептора епідермального фактору росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію. Як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.³

Оксаліплатин Амакса[®] (Оксаліплатин)

Застосовується для ад'ювантної терапії III стадії (стадія C за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини, для лікування метастатичного колоректального раку.⁴

Гемцитабін Амакса[®] (Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.⁵

